

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
OLGULARINDA AKUT ALEVLENME SIRASINDA
BALGAMDAN İZOLE EDİLEN *MORAXELLA CATARRHALIS*
SUŞLARININ SIKLIĞI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIK VE
DİRENÇ PATERNLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. NEVİN İNCE

BOLU-2010

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
OLGULARINDA AKUT ALEVLENME SIRASINDA
BALGAMDAN İZOLE EDİLEN *MORAXELLA CATARRHALIS*
SUŞLARININ SIKLIĞI, ANTİBİYOTİK DUYARLILIK VE
DİRENÇ PATERNLERİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. NEVİN İNCE

DANIŞMAN
PROF.DR. FATMA SIRMATEL

BOLU-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde emek ve katkıda bulunan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Fatma Sırmatel'e;

Hekimlik sanatını ve azmini örnek alarak, hekimlik kimliğime önemli katkılar sağlayan ilk hocam Doç.Dr. Oğuz Karabay'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, mütevazı kişiliği ile bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam sayın Doç.Dr. Fatma Nur Eriş'e; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi laboratuvarındaki çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Müzeyyen Mamal Torun ve Prof. Dr. Nevriye Gönüllü Hocalarıma;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, memur ve yardımcı personele;

Tez çalışmalarım sırasında hasta sağlama konusunda desteğini aldığım Göğüs Hastalıkları Uzm. Dr.Tuncay Güler'e ve her türlü yardımları için tüm Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına;

Beni yetiştiren aileme, sevgi, özveri ve desteği ile hep yanımda olan eşim Dr.Mehmet İnce'ye, varlıklarıyla yaşamımı taçlandıran oğullarım Halil ve Deniz'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Nevin Koç İnce

2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER ve KISALTMALAR	iii
TABLolar	iv
RESİMLER	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Prevalans ve Mortalite	3
2.1.4 KOAİ’da Risk Faktörleri	4
2.1.5 KOAİ’da Patogenez ve Fizyopatoloji	5
2.1.6 KOAİ’da Ayırıcı Tanı	6
2.1.7 KOAİ Alevlenmesinde Tanım ve Sınıflama	6
2.1.8 KOAİ Alevlenmesinde Etyoloji	7
2.1.8.1 Bakteriyel Etkenler	8
2.1.8.2 Atipik Bakteriyel Etkenler	8
2.1.8.3 Viral Etkenler	9
2.1.9 KOAİ Alevlenmesinde Klinik	9
2.1.10 KOAİ Alevlenmesinde Laboratuvar Değerlendirme	10
2.1.11 KOAİ Alevlenmesinde Bakteriyel İnfeksiyonların Rolü	11

2.1.12 <i>M.catarrhalis</i> 'in KOAH Alevlenmesindeki Rolü	14
2.2 <i>MORAXELLA CATARRHALIS</i>	15
2.2.1 Tanım	15
2.2.2 Tarihçe	15
2.2.3 Morfoloji, Boyanma ve Kültür Özellikleri	16
2.2.4 Antijenik Özellikleri	18
2.2.5 Taşıyıcılık	20
2.2.6 <i>M.catarrhalis</i> 'in Patogenezi ve Yaptığı Enfeksiyonlar	20
2.2.7 Antibiyotiklere Duyarlılığı ve Tedavi Seçenekleri	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1 Materyaller ve Yapılan Testlerin Prosedürleri	26
3.1.1 Kullanılan Besiyerleri	26
3.1.2 Bakterilerin Tanımı İçin Kullanılan Testler	29
3.1.3 Antibiyotik Duyarlılık Yöntemi	35
3.1.3.1 Deneyde Kullanılan Antibiyotikler	35
3.1.3.2 Standart Kökenler	35
3.1.3.3 Agar Mikrodilüsyon Yöntemi ve E Test	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AAT:** Alfa bir antitripsin eksikliği
- BAL:** Bronko alveolar lavaj
- BPH:** Bening prostat hipertrofisi
- BRO:** BRanhamella ve mOraxella
- CLSI:** Clinical and Laboratory Standards Institute
- DIC:** Dissemine intravascular coagulopathy
- DM:** Diabetes mellitus
- DNA:** Deoksiribo nükleik asit
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- EGNB:** Enterik gram negatif bakteri
- EMB:** Eosin metilen blue
- ESBL:** Extended spectrum beta lactamase
- FEV1:** 1.saniye zorlu ekspiratuvar volüm
- GOLD:** Global Obstructive Lung Disease
- ICAM:** İnterselüler adezyon molekülü
- Ig:** İmmunglobulin
- IL:** İnterlökin
- İEF:** İzoelektrik odaklama
- kDa:** Kilo dalton
- KOAH:** Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- LTB:** Lökotrien B
- MİK:** Minimal inhibitör konsantrasyon
- NFE:** Normal flora elemanı
- OMP:** Dış membran proteini
- PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu
- SFT:** Solunum fonksiyon testi
- TNF:** Tümör nekroz faktörü

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 1: KOAH için risk faktörleri	4
Tablo 2: KOAH atak sınıflandırılması	7
Tablo 3: KOAH atağının en sık nedenleri	7
Tablo 4: Neisseriaceae familyasının genuslarını ayırt edici özellikler	16
Tablo 5: Api NH sisteminin değerlendirme tablosu	33
Tablo 6: Örnek alınan çalışmadaki MİC değerleri	36
Tablo 7: Hasta grubuna ait veriler	37
Tablo 8: Cinsiyet dağılım tablosu	42
Tablo 9: Semptomların dağılımı	42
Tablo 10: KOAH'a eşlik eden hastalıklar	43
Tablo 11: Çalışmaya alınan hastaların balgam örneklerinin Murray ve Washington sınıflamasına göre sonuçları	44
Tablo 12: Patojen bakterilerin dağılımı	44
Tablo 13: İzole edilen <i>M.catarrhalis</i> 'lerin beta laktamaz sonuçları	45
Tablo 14: <i>M.catarrhalis</i> kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere karşı MİK dağılımı ve duyarlılık oranları	45

RESİMLER

	Sayfa
Resim 1: Brusella kanlı agardaki <i>M.catarrhalis</i> görünümü	26
Resim 2: <i>M.catarrhalis</i> 'in gram morfolojisi	26
Resim 3: Katalaz pozitifliği	30
Resim 4: Oksidaz pozitifliği	30
Resim 5: DNase pozitifliği	31
Resim 6: Api NH kitinin görüntüsü	32
Resim 7: Nitrosefin disklerinin pozitif ve negatif görünümü	34
Resim 8: E test görünümü	36

ÖZET

Nevin İnce. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında akut alevlenme sırasında balgamdan izole edilen *Moraxella catarrhalis* suşlarının sıklığı, antibiyotik duyarlılık ve direnç paternlerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, BOLU, 2010.

KOAH; progresif, kronik seyirli ve akut alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Solunum yolu enfeksiyonları, KOAH etiyolojisinde, patogeneğinde ve KOAH'ın doğal seyrinde önemli role sahiptir. KOAH alevlenmelerinde bakteriyel etkenler %40–50 oranında sorumludur. Biz çalışmamızda Bolu bölgesinde KOAH alevlenmesi olan hastalarda *M.catarrhalis* izolasyon sıklığını ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamız Ekim 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi ile İzzet Baysal Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Bölümü'ne başvuran, klinik olarak KOAH alevlenmesi düşünülen 124 hastada yapıldı. Balgam kültürü yapılan 98 hastanın 10'unda *M.catarrhalis* üremesi saptandı. İzole edilen *M.catarrhalis*'in beta laktamaz testi için nitrosefin diski, antibiyogram duyarlılığı için agar mikrodilüsyon ve E test kullanıldı.

Kültürü yapılan balgam örneklerinin %10,2'sinde (n=10) *M.catarrhalis* üredi. Yapılan duyarlılık testleri sonucunda suşların %90'ında beta laktamaz pozitifliği, %90'ında ampisilin, %10'unda kotrimaksazol'e karşı direnç saptandı, sefuroksim, seftriakson, eritromisin, tetrasiklin ve ciprofloksasine karşı %100 duyarlılık bulundu.

Çalışmamızın sonucunda, KOAH alevlenmesi ile gelen hastalardan alınan balgam örneklerinden üreyen *M.catarrhalis*'in sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları literatürde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: KOAH alevlenmesi, *M.catarrhalis*, Beta laktamaz, Antibiyotik duyarlılıkları

ABSTRACT

Nevin İnce. A study on the frequency of *Moraxella catarrhalis* strains isolated from the sputum during acute inflammation, antibiotic sensitivity and resistance patterns in the cases of chronic obstructive lung disease. Specialist Thesis, BOLU, 2010.

COPD is a progressive, chronic disease with acute inflammation. Respiratory infections play an important role in the etiology, pathogenesis and development of COPD. Bacterial factors are 40-50% responsible for the inflammation observed in COPD. In this study, we aimed to identify the frequency of *Moraxella catarrhalis* isolation and antibiotic sensitivity in the patients suffering from COPD in the province of Bolu.

The study was carried out on 124 patients consulting the Faculty of Medicine at Abant İzzet Baysal University and the Department of Respiratory Diseases and Tuberculosis at İzzet Baysal State Hospital between October 2009 and March 2010 and clinically diagnosed with COPD inflammation. In 10 out of 98 patients who had sputum culture a reproduction of *Moraxella catarrhalis* was determined. A nitrocefin disc was used for the beta-lactamase test of isolated *Moraxella catarrhalis*. Agar microdilution and E test were used for antibiogram sensitivity.

Moraxella catarrhalis reproduced in 10,2% (n=10) of the cultured sputum samples. As a result of the sensitivity tests, 90% of the strains were found to be beta-lactamase positive, 90% were resistant to ampicillin and 10% were resistant to cotrimoxazole 100% of the strains were sensitive to cefuroxime, ceftriaxone, erythromycin, tetracycline and ciprofloxacin.

The study concluded that the findings of the frequency of *Moraxella catarrhalis* reproduced in the sputum samples taken from the patients suffering from COPD inflammation and the antibiotic sensitivity were consistent with the other studies.

Key words: COPD inflammation, *Moraxella catarrhalis*, Beta-lactamase, Antibiotic sensitivity

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önemli bir morbidite ve mortaliteye neden olmasının yanı sıra yaşam kalitesinde de azalmaya neden olan progresif, kronik seyirli ve akut alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Yılda 1-4 kez görülen akut alevlenme; dispnede artış, öksürük ve balgamin pürülan hale gelmesi ve miktarının artması ile karakterizedir. Stabil dönemdeki KOAH'ta alevlenmeye neden olan en önemli faktör bakteriyel ve viral enfeksiyonlardır. Trakeobronşiyal ağaçta kolonize olan bakteriler mukus üretimini stimüle eder, epitelyal hücreleri hasarlandırır ve immün sistem hücre fonksiyonlarını bozar. Bakteriyel proteazlar lokal immunglobinleri hasarlandırarak inflamatuvar hücreleri bu bölgeye toplar. Proteazlar ve toksik oksijen radikalleri epitelyal tabaka hasarını daha da artırır. Böylece kısır bir döngü meydana gelerek enfeksiyon gelişimi kolaylaşır.

KOAH alevlenmelerinde bakteriyel etkenler %40-50 (en sık *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*), viruslar %30 (Rhinovirus, influenza virus, parainfluenza virus ve coronavirus), atipik bakteriler %5-10 (*M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae*) oranında sorumludur.

Moraxella catarrhalis uzun bir süre boğaz kommensali olarak kabul edilen fakat, 1980'lerin başından itibaren önemli bir insan patojeni olduğu anlaşılan gram negatif diplokok bir mikroorganizmadır. Bu mikroorganizma tarafından oluşturulan en yaygın enfeksiyonlar otitis media, sinüzit, akut bronşit ve KOAH'lı hastalarda alevlenmedir. Solunum sistemindeki patojenitesini pili, dış membran proteini, beta laktamaz enzim üretimi gibi çeşitli virulans faktörleri ile oluşturmaktadır.

Toplumlarda *M.catarrhalis* insidansı giderek artarken, Beta laktamaz üreten suşların oranı da hızla artış göstermektedir. Beta laktamaz pozitif olan suşlarla alevlenme gösteren KOAH hastalarında antibiyotik tedavisi seçiminde dikkatli olunması gerekmektedir. Biz bu çalışmamızda KOAH hastalarının akut alevlenme dönemlerinde *M.catarrhalis*'in izolasyon oranını, beta laktamaz üretilip üretilmediğini ve ürettiğimiz suşların antibiyotik duyarlılıklarını saptayarak kendi bölgemizde bu hastalara en uygun yaklaşımı belirlemeyi

amaçladık. Her bölgenin kendi verilerini oluşturması ve bu bilgilerin ışığında antibiyotik tedavisi planlanmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

2.1.1 Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ); tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize, önlenemeyen ve tedavi edilemeyen bir hastalık durumudur (1). Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir, bronş aşırı duyarlılığı bulunabilir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. Global Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından 2006 yılında önerilen yeni tanımlamada KOAİ'nin aynı zamanda sistemik bir hastalık olduğu, akciğer dışı etkilerinin ve ek hastalıkların, bu hastalığın şiddetini etkilediği vurgulanmıştır (2).

Kronik bronşit; klinik bir tanımlama olup birbirini izleyen iki yıl, yılda en az üç ay boyunca öksürük ve balgam çıkarma şikâyetlerinin olmasıdır. Amfizem ise histopatolojik bir tanımlamadır, terminal bronşiollelerin distalindeki hava yollarının kalıcı olarak genişlemiş olması durumudur. KOAİ'li hastalarda amfizem ve küçük hava yolu hastalığı genellikle bir arada bulunur (3).

2.1.2 Epidemiyoloji

Geçmişteki kesinlikten yoksun ve değişken KOAİ tanımları prevalans, morbidite ve mortalitenin sayısal değerlendirmelerini güçleştirmiştir. Ayrıca, KOAİ'nin bilinmemesi ve yeterince tanı almaması, bildirimlerin gerçek durumunun önemli ölçüde altında olmasına neden olmuştur (2).

2.1.3 Prevalans ve Mortalite

Latin Amerika'daki bir prevalans çalışmasında, 1990 ile 2004 yılları arasında 28 ülkede yapılan çalışmalar derlenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda KOAİ prevalansının sigara içen ya da önceden sigara içmiş kişilerde sigara içmeyenlerden, 40 yaşın üzerindeki kişilerde 40 yaşın altındakilerden ve erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4, 5, 6).

Türkiye’de yapılan araştırmalarda 2,5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (3). Yine ülkemizden bildirilen verilerin ışığında en sık ölüm nedenleri arasında KOAH üçüncü sırada yer almakta olup mortalite yaş ile birlikte artmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda görülmektedir (7, 8, 9).

2.1.4 KOAH’ta Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde en iyi bilinen risk faktörleri sigara içimi, mesleki veya çevresel toz-duman ile temas ve genetik alfa-1 antitripsin eksikliğidir (10). Tüm risk faktörleri tablo 1’de özetlenmiştir (11).

Tablo 1: KOAH için risk faktörleri

	Çevresel Faktörler	Kişiyeye Bağlı Faktörler
Kesinliği Bilinen Risk Faktörleri	Sigara Mesleki toz-duman	Genetik faktörler (AAT eksikliği)
Olası Risk Faktörleri	Hava kirliliği Sosyoekonomik faktörler Beslenme Solunum yolu enfeksiyonları Pasif sigara içimi	Diğer genetik faktörler Cinsiyet, yaş, ırk Düşük doğum kilosu Toraks deformiteleri Aile öyküsü Hava yolu aşırı duyarlılığı

KOAH gelişmesindeki en önemli çevresel risk faktörü aktif ve pasif olarak sigara içiciliğidir (12, 13). Bir diğer önemli çevresel risk faktörü de mesleki toz ve kimyasallara maruziyettir (14, 15).

Solunum yolu enfeksiyonları, KOAH'ın etyolojisinde, patogenezinde ve KOAH'ın doğal seyrinde önemli role sahiptir. Bu konuda ileri sürülen görüşler; (i) çocukluk çağında geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının akciğer gelişimini olumsuz olarak etkilemesi ve bunun sonucunda akciğerin yeterince gelişememesi, (ii) bakteriyel patojenlerle solunum yolunun kronik kolonizasyonu sonucunda oluşan kronik inflamatuvar yanıt ile akciğer hasarının daha da artması, (iii) bakteriyel patojenlerle oluşan kronik enfeksiyonun sigaraya karşı oluşan yanıtı potansiyelize etmesi, (iv) kronik bronşit gelişmiş kişilerde bakterilerin akut ataklara yol açarak KOAH morbidite ve mortalitesini arttırması, (v) alt hava yollarında bakteriyel antijenlerin hava yolu hiperreaktivitesine neden olması şeklinde özetlenebilir (16).

2.1.5 KOAH'da Patogenez ve Fizyopatoloji

KOAH ile ilgili patolojik değişiklikler, büyük hava yollarında, küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde görülür. Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Periferik hava yollarında, muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi ortaya çıkar (17).

KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, CD8+ T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salınan mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksik peptidler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır. Sigara, zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Bu durum aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden ve CD8+ T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaksik faktörler salınmasına yol açmaktadır. KOAH'lı hastaların bronkoalveoler lavajlarında (BAL) makrofaj sayısı normalden 5-10 kat artmış bulunmaktadır. Ek olarak, alveol duvarında bulunan makrofaj ve T lenfosit sayısı, parankim hasarının boyutları ile yakından ilişkilidir. Makrofajların, gerek nötrofil kemotaksik faktörler, gerekse proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) üreterek, KOAH'taki

inflatuar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. Tüm bunların sonucunda bozulmuş olan trakeobronşiyal yapıya bakteriler de eklenerek kısır bir döngü başlamaktadır (18, 19).

Bu fizyopatolojik değişimler sonucunda, aşırı mukus sekresyonu ve silier disfonksiyon gelişerek alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin meydana gelmektedir. Yine akciğerin yapısındaki bu değişimler ve bozulmalar sonrasında amfizem, hava yolu direncinde artma, pulmoner hiperinflasyon, ventilasyon/perfüzyon oranında azalma meydana gelmektedir (20-23).

2.1.6 KOAH'da Ayırıcı Tanı

KOAH'ın ayırıcı tanısında özellikle astım başta olmak üzere konjestif kalp yetersizliği, bronşiektazi, tüberküloz, obliteratif bronşiolit ve diffüz panbronşiolit gibi diğer hastalıklar da düşünülmelidir (1, 2).

2.1.7 KOAH Alevlenmesinde Tanım ve Sınıflama

KOAH alevlenmesi 'KOAH'lı bir hastada hastalığın doğal seyrinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişimle karakterize akut başlangıçlı ve olağan ilaç tedavisinde değişiklik gerektirebilen bir olay' şeklinde tanımlanır (2). Alevlenmelerin önemi, yaşam kalitesini düşürmesi, solunum yetmezliğine yol açması ve erken ölümlere neden olmasından kaynaklanır. Hafif şiddette alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık ortamında karşıladığı ataktır. Orta şiddette alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine başvurduğu ataktır. Şiddetli alevlenme; hasta veya yakınının hastalıktaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastane tedavisi gerektiren atak olarak tanımlanmıştır. Yılda dört veya daha fazla şiddetli atak olması, hastanın prognozunun kötü olduğunu gösterir (24).

Anthonisen ve arkadaşları semptomların yoğunluğuna göre KOAH atağını şiddetli (tip 1), orta (tip 2) ve hafif (tip 3) şeklinde grublandırmışlardır. Bu grublandırma tablo 2'de sunulmuştur (25).

Tablo 2: KOAH atak sınıflandırılması

Tip 1 (ağır) atak	Üç kardinal semptom
Tip 2 (orta) atak	İki kardinal semptom
Tip 3 (hafif) atak	Bir kardinal semptom ve aşağıdakilerden biri; -son beş gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu -belirli bir nedene bağlanmayan yüksek ateş -‘wheezing’de artış -öksürükte artış -solunum sayısı veya kalp hızında bazale göre %20 artış

Kardinal semptomlar: 1. dispnede artış 2. balgam pürülansında artış 3. balgam volümünde artış.

2.1.8 KOAH Alevlenmesinde Etiyoloji

En yaygın alevlenme nedenleri trakeobronşiyal yapının enfeksiyonu ve hava kirliliğidir. Alevlenmelerin üçde birinde ise neden saptanamamaktadır. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, ağır KOAH alevlenmelerinden, olguların %78’inde enfeksiyon etkenlerinin sorumlu olduğu (%30’unda bakteriler, %23’ünde virüsler, %25’inde bakteri ve virüsler birlikte) saptanmıştır (26). Stabil bir KOAH’da akut atağı başlatan nedenler tablo 3’de özetlenmiştir (24).

Tablo 3: KOAH akut atağının en sık nedenleri

Primer	Trakeobronşiyal enfeksiyonlar - Bakteriyel (<i>H.influenzae</i>, <i>S.pneumoniae</i>, <i>M.catarrhalis</i>, <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>H. parainfluenzae</i>) - Atipik bakteriler (<i>C.pneumoniae</i>, <i>M.pneumoniae</i>, <i>L.pneumoniae</i>) - Viral (Rhinovirus, İnfluenza A-B, Parainfluenza, Coronavirus, Adenovirus) Çevresel faktörler, Hava kirliliği; ozon, sülfür dioksit, nitrojen dioksit Uzun süreli oksijen tedavisine uyumsuzluk, Pulmoner rehabilitasyona uyumsuzluk
Sekonder	Pnömoni,

(akut atağı taklit eden durumlar)	Pulmoner emboli Pnömotoraks, Kot kırıkları/göğüs travması, Sedatif, narkotik ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımı, Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği, Aritmiler
-----------------------------------	--

2.1.8.1 Bakteriyel etkenler: Ataklar sırasında KOAH'lı hastaların %30-50'sinde bakteri kültürlerinin pozitif olduğu görülmüştür. En sık izole edilen "çekirdek" patojenler *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis* ve *H.influenzae*'dir. Hava akımı sınırlaması şiddetli olan ve bronşektazinin eşlik ettiği KOAH'lı olgularda, ataklar sırasında alınan örneklerde ise *H.parainfluenza* ya da *P.aeruginosa* gibi daha patojen mikroorganizmalar izole edilmiştir. Atakların yaklaşık üçde birinde viral etkenlerin bulunduğu gösterilmiştir, en sık influenze virus ve rinovirusler ataklara neden olmaktadır. Hastalığın %10-20'sinde ise birkaç infeksiyöz ajanın birlikte izole edildiği görülür (2, 17).

Bakteriler iki şekilde atakların patogeneze katılmaktadırlar. Birincisi atakların primer nedeni olarak, ikincisi ise viral ya da mikoplazma infeksiyonlarından sonra sekonder olarak katkıda bulunmaktadırlar (28).

KOAH akut atağında balgam kültür pozitifliği %40-60 oranındadır. BAL ve korunmuş fırça yöntemleri alt solunum yolundan mikrobiyolojik örnek almada hem üst solunum yolları ile kontaminasyonu engellediği hem de kantitatif kültür yapılmasına olanak sağladığı için günümüzde KOAH alevlenmesi tanısında önemli yer almıştır (28).

2.1.8.2 Atipik bakteriyel etkenler: KOAH alevlenmelerinde atipik bakteriyel patojenlerin rolü konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda alevlenmelerin %5-10'undan atipik bakterilerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (27, 28). *Legionella*'nın bronşiyal infeksiyon nedeni olmadığı, *M.pneumoniae*'nin oldukça nadiren alevlenme yapabileceği, *C.pneumoniae*'nin alevlenmelerin %5-10'u ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). Yoğun bakım gerektiren şiddetli alevlenmeye sahip hastalarda yapılan bir çalışmada olguların yaklaşık beşte birinde *C.pneumoniae* infeksiyonu saptanmıştır (30).

2.1.8.3 Viral etkenler: Viral etkenler de KOAH alevlenmelerinden sorumlu tutulmaktadır. Yapılan prospektif bir çalışmada 83 KOAH'lı hastada gelişen 168 alevlenme PCR, virüs kültürü ve serolojik yöntemlerle incelenmiştir. Bu çalışmada, alevlenmelerin %64'ünün, alevlenmeden 18 gün öncesine kadar uzayan soğuk algınlığı ile bağlantılı olduğu ve alevlenmelerin %39,2'sinden viral infeksiyonların sorumlu olduğu, viral etkenlerin içinde en sıklıkla (%58.2) rinovirüslerin saptandığı bildirilmiştir (31). Bu çalışmada, viral infeksiyonlara ikincil alevlenmelerin daha şiddetli olduğu ve bu hastalarda daha sık alevlenme geliştiği gösterilmiş, virüs saptanması ile hastanın yaşı, cinsiyeti, akciğer fonksiyonları ve kan gazı düzeyi arasında bir ilişki bulunmadığı raporlanmıştır. Rinovirüs infeksiyonunun en sık görülen viral alevlenme nedeni olması şöyle açıklanmaktadır. Sigara içicilerde hava yolu epitelinde rinovirüs reseptörü olan interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) artmakta ve bu durum da alt solunum yollarında virüse ikincil infeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır (32).

2.1.9 KOAH Alevlenmesinde Klinik

KOAH alevlenmesi, KOAH'ın olağan semptomlarında (dispne, öksürük, balgam vb) akut artış ile karakterizedir. KOAH alevlenmeleri, hastanın evi veya işyerinde kendi kendine tedavi edebileceği kadar hafif olabileceği gibi, bir hastanenin yoğun bakım servisinde entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır ve ciddi de olabilir (24).

Alevlenmenin temel klinik özellikleri; 1. Dispne artışı, 2. Öksürük sıklığı ve şiddetinde artış, 3. Balgam miktarı ve/veya pürülansında artış, 4. Wheezing, göğüste sıkışma, 5. Yüzeyel, hızlı solunum, 6. Sistemik semptomlar (ateş, taşikardi, halsizlik, kırıklık, yorgunluk, uykusuzluk, depresyon ve konfüzyon), 7. Akciğer fonksiyonlarında azalma, 8. Akciğer grafisinde değişiklik olmasıdır. KOAH'daki fizik bulgular, hava akımı kısıtlanmasının, pulmoner hiperinflasyonun ve kan gazlarındaki bozulmanın derecesine bağlıdır. Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketi, santral siyanozda kötüleşme, hemodinamik bozukluk, kor pulmonale bulguları (periferik ödem, juguler venöz dolgunluk ve hepatomegali) hastalığın şiddetini gösterir. Solunum seslerinde azalma, ral, ronküs, kalp

oskultasyonunda seslerin derinden gelmesi, aritmi, taşikardi saptanabilir. Kor pulmonale gelişen olgularda S3 gallop ve S2 sertleşmesi, pulmoner ve triküspid yetmezliğine bağlı üfürümler duyulabilir (24).

2.1.10 KOAH Alevlenmesinde Laboratuvar Değerlendirmesi

KOAH atağının tanısı klinik bir tanı olup, atağın varlığını tek başına gösteren kesin laboratuvar bir tetkik yoktur. Atak ile gelen hastanın değerlendirilmesi, epizodun ağırlığının belirlenmesine ve semptomlardaki kötüleşmenin diğer nedenlerinin dışlanmasına dayanır. Özellikle solunumun değerlendirilmesi önemlidir; solunum hızı, yardımcı kasların kullanımı ve siyanoz, flepping tremor, konfüzyon gibi solunum yetmezliğini gösteren bulgular araştırılmalıdır. Tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, EKG, akciğer grafisi, arter kan gazı analizi, spirometri tanı ve ayırıcı tanının yapılmasında önerilen tetkiklerdir. Akut ataktaki bir hastanın önceki solunum fonksiyon testi (SFT) ve kan gazı parametreleri yeni değerleri ile karşılaştırılmalıdır. (24).

Tam kan sayımında polisitemiye işaret eden ya da kanamayı düşündüren bulgular olabilir, lökosit sayısı genellikle çok bilgi vermez (2). Stabil KOAH'da balgam mukoid yapıda ve hakim hücre makrofaj olmasına rağmen alevlenme dönemlerinde balgam pürülan hale gelir, nötrofiller artar. Balgamın gram boyama incelemesinde etken mikroorganizmalar gösterilebilir. Rutin olarak her hastada balgam kültürleri yapılmamalıdır. Çünkü bu inceleme Gram yayması ile karşılaştırıldığında daha az yararlı ve genellikle de aldatıcı olabilir. Mikrobiyolojik incelemelerden sağlanan bilgiler tanı ve tedavide oldukça önemli olmakla birlikte, dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Çünkü stabil dönemdeki hastaların önemli bir kısmında kültürde üretilen etkenlere benzer bakteriler saptanabilmektedir. Gram boyamada bilinmeyen bir bakteri görüldüğünde, gram negatif basil veya stafilokok benzeri bakteriler yaygın olarak izlendiğinde, daha önce antibiyotik kullanım öyküsü olduğunda, KOAH evre 2 veya 3'de ve pnömoni varlığında balgam kültür incelemesi yapılabilir. Serolojik incelemelerin araştırmalar dışında rutin kullanımı önerilmez (24, 32).

2.1.11 KOAH Alevlenmesinde Bakteriyel İnfeksiyonların Rolü

Bakteriyel infeksiyonların KOAH etyolojisi, patogenezi ve klinik seyrinde birçok role sahip olduğu ileri sürülmüştür (18). Bakterilerin KOAH'daki önemi aşağıdaki hipotezler ile ilişkilendirilmektedir.

1. Çocuklukta (0-1 yaş) geçirilen alt solunum yolu infeksiyonları akciğer gelişimini bozarak yetişkin döneminde beklenenden daha düşük ilk saniyede zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) saptanmasına neden olur,
2. Alt solunum yollarının bakteriyel patojenler ile kronik kolonizasyonu, kronik inflamatuvar yanıt ve akciğer hasarına neden olur (kısır döngü hipotezi),
3. Bakterilerin neden olduğu kronik infeksiyonlar, sigara dumanına karşı konak yanıtını değiştirerek KOAH fizyopatogenezine katkıda bulunur,
4. Bakteriler alevlenmeye yol açarak KOAH'da morbidite ve mortaliteye ciddi oranda katkıda bulunurlar,
5. Alt hava yolundaki bakteriyel antijenler hipersensitiviteye neden olarak hava yolu aşırı cevaplılığını artırır (16).

Sigara dumanı ve çevresel kirleticilerin oluşturduğu inflamasyon sonucunda mukosilier temizleme mekanizması bozulur ve bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlanır. Hava yolundaki bakterilerin fagositozu sırasında nötrofillerden elastaz, oksidanlar ile lipoolisakkarit gibi bakteriyel ürünler salınmakta, bunun sonucunda nötrofil çekici moleküllerin yapımı (IL-8, LTB4, C5a) artarak ortama daha çok nötrofil gelmekte ve kısır bir döngü ortaya çıkmaktadır. Tüm bu olaylar sonucunda da KOAH gelişimi hızlanmaktadır (16).

Akut atakta bakteriyel infeksiyonların katkısını değerlendirmek için yapılan birçok serolojik çalışma ile balgamda üretilen bakteriye karşı konakçı immun yanıtı incelenmiştir. Bu çalışmalarda uygun suşların kullanılmaması, kullanılan immunolojik metodların yetersizliği, çalışmada kullanılan serum örneklerinin uygun olmaması gibi nedenlerden dolayı farklı sonuçlar elde edilmiştir (28). Bakteriyel infeksiyonların katkısını değerlendirmek amacıyla başvuru olan diğer bir yol, antibiyotiklerin etkinliğini değerlendiren

çalışmalardır. Plasebo ile karşılaştırıldığında bu çalışmaların bir kısmında antibiyotikler yararlı bulunurken, bir kısmında plaseboda farksız bulunmuştur. Fakat günümüze kadar yapılan çok sayıda çalışmanın ortak sonucunda antibiyotiklerin KOAH alevlenmelerinde küçük ama anlamlı oranda etkili olduğu gösterilmiştir (28).

KOAH'lı hastalarda sıklıkla saptanan bakterileri alevlenme nedeni olarak suçlayabilmek için bazı mikrobiyolojik kanıtlara gereksinim olduğu belirtilmektedir. Bunlar;

1. Sorumlu mikroorganizma, alevlenme tablosunda olan hastalarda stabil dönemde olanlara göre daha yaygın olmalıdır,
2. Bakterinin kronik kolonizasyon gösterdiği hastalarda mikroorganizma yoğunluğu alevlenme dönemlerinde artmalıdır,
3. Serolojik çalışmalarla alevlenme sırasında bir immünolojik yanıt varlığı gösterilmelidir,
4. Sorumlu mikroorganizmaya karşı yapılan aşılama ile bu mikroorganizmaya bağlı alevlenme sayısı azaltılmalıdır,
5. Etkilenen dokunun biyopsi örnekleri, kuşkulanılan mikroorganizmanın invazyonunu ve bakteriyel infeksiyonun normal koşullarda oluşturduğu inflamatuvar yanıt tipini göstermelidir,
6. Plasebo kontrollü çalışmalarda antibiyotik tedavisi alevlenmenin süresi ve şiddetini belirgin olarak azaltılmalıdır,
7. Antimikrobik tedavi sonrası semptomatik iyileşme, sorumlu mikroorganizmanın eradike edilmesi ile birlikte gerçekleşmelidir (28).

KOAH alevlenmesine sahip hastaların yaklaşık yarısının balgamlarında değişik bakteriler saptanmaktadır. En çok görülen bakteriler *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae*'dir (32).

1987'de Anthonisen ve arkadaşları, KOAH alevlenmelerinde, dispne, balgam miktarı ve pürülansta artış gibi üç temel semptomdan en az ikisinin varlığında antibiyotik tedavisinin yararlı olduğunu bildirmişlerdir (25). KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla 1955-

1994 yılları arasında yapılan 214 çalışmayı değerlendiren ve bunların içinden değerli bulunduğu dokuz plasebo kontrollü çalışmayı inceleyen bir metaanalizin sonuçları 1995'te yayınlanmıştır. Bu metaanalizde KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisinin genel olarak küçük fakat anlamlı boyutta etkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisinin yararlı olduğu görüşünün yerleşmesine neden olmuş ve bu yargı birçok uluslararası KOAH tanı ve tedavi rehberinde yer almıştır (2, 33).

Kolonizasyon-İnfeksiyon: Stabil KOAH'lı hastalarda alt solunum yollarında bakteriyel infeksiyon varlığı, konak savunmasının bozulduğunu bu nedenle bakterileri eradike edemediğini fakat sayısında sınırlama yapabildiğini gösterir. KOAH'lı olgularda distal hava yollarında sıklıkla kolonizasyon görülmektedir. Korunmuş fırçalı kateter örneğinde yapılan incelemelerde alevlenme dönemlerinde (koloni oluşturan ünite olarak) stabil döneme göre bakteri yükünün daha fazla olduğu görülmektedir. Bu verilerden hareketle alevlenmenin ortaya çıkabilmesi için minimal bir bakteri yükünün hava yollarında olması ve inflamasyonu başlatması gerektiği savunulmuştur (34). Son 40 yıldır yapılan çalışmalarda KOAH alevlenmesine sahip hastaların bir grubunda (%30-50) balgam bakteri kültürlerinin pozitif olduğu ve bu hastaların stabil dönemde de balgam kültürlerinin %20-30 oranında benzer bakterilerin izole edildiği saptanmıştır (27). Korumalı fırça örnekleri kullanılarak yapılan çalışmalarda stabil KOAH'lı hastaların %25'inde, alevlenme olan hastaların ise %52'sinde bakteri varlığı saptanmıştır (35). Şiddetli KOAH olan ve sigara içmeye devam eden hastalarda balgam kültürlerinde daha yüksek oranlarda bakteri tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda hafif KOAH hastalarının alevlenmelerinde *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* sorumlu iken daha ağır KOAH hastalarında enterobacteriaceae ve pseudomonas türleri önemli role sahiptir (36). Son yıllarda *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae*'nin KOAH alevlenmelerinin önemli bir bölümünden (%4-34) sorumlu olabileceğine ilişkin çalışmalar yayınlanmıştır (37). Ancak tüm bu çalışmalarda tanı serolojik yöntemlerle konulmuştur. Virüsler (picornavirüs, influenza ve parainfluenza virüsler) infektif KOAH alevlenmelerinin %15-40'ından sorumlu tutulmaktadır. Bu infeksiyonların önemli bir bölümünde de bakterilerle virüsler birlikte saptanmaktadır. Viral infeksiyon, izleyen dönemde bakteriyel

enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırabilmekte ya da kolonize olan bakterilerin sayısının artmasına neden olabilmektedir (38).

2.1.12 *M.catarrhalis*'in KOAH Alevlenmesindeki Rolü

Kronik obstruktif akciğer hastalığının alevlenmesinde *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'nin rolü uzun zamandır bilinmesine rağmen, *M.catarrhalis* bu alevlenmelerde etiyolojik bir ajan olarak son dönemlerde tanımlanmıştır. Klinik infeksiyon belirtileri olmaksızın çocuk ve yetişkinlerin üst solunum yollarında kolonize olması ayrıca normal üst solunum yolu flora üyesi olan *Neisseria* türlerinden koloni morfolojisi olarak ayırt etmenin güçlüğü nedeniyle bu bakterinin alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki rolünün tanımlanması gecikmiştir. *M.catarrhalis*'in kolonizasyon ya da infeksiyon şeklinde alt solunum yollarında bulunması hava yolu inflamasyonunu ve hasarını artırarak hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır. Oluşan inflamasyon, aşırı mukus sekresyonuna, silialı hücrelerin kaybına ve goblet hücre sayısında artmaya neden olmaktadır. Bu anormallikler sonucunda mukosilier temizleme mekanizması bozularak nötrofil elastaz, IL-8, lökotrien B4 ve C5a gibi moleküllerin yapımı artmaktadır. Kısır döngü oluşarak ortama daha çok nötrofil gelmekte ve bozulan mukoza üzerine bakteriyel kolonizasyon gelişmektedir. 2009 yılında Ganapathi ve arkadaşlarının *M.catarrhalis* ile ilgili yapmış oldukları çalışmalarında bu bakterinin yol açtığı solunum sistemi enfeksiyonlarında belirgin olarak IL-8, TNF-alfa ve nötrofil elastaz düzeyleri artmaktadır (39). *M.catarrhalis*'de demir regule eden proteinler, dış membran proteinleri (OMP), lipooligosakkarid ve pililer hastalık oluşumunda rol oynarlar. Pililer konak hücrelere adherensi sağlarken, lipooligosakkaridin lipid A parçası biyolojik etkilerden sorumludur. *M.catarrhalis*'in akciğerlerde mukozal yüzeyde sınırlı enfeksiyon yaptığı, *H.influenzae* kadar invazyon oluşturmadığı bildirilmiştir. KOAH alevlenmelerinde özellikle beta laktamaz pozitif olan suşlarla gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik seçimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir (40, 41, 42).

2.2 MORAXELLA CATARRHALIS

2.2.1 Tanım

M.catarrhalis; uzun süre boğaz kommensali olarak kabul edilen fakat 1980'lerin başından itibaren önemli bir insan patojen olduğu anlaşılan gram negatif diplokok bir mikroorganizmadır (40). *M.catarrhalis*'in hayvan veya çevresel bir rezervuarı tanımlanmamıştır. Bu mikroorganizma tarafından oluşturulan en yaygın enfeksiyonlar otitis media, sinüzit, akut bronşit ve KOAH'lı hastalarda alevlenmedir (40). Ancak tek tek olgular şeklinde *Moraxella catarrhalis*'e bağlı endokardit, bakteriyemi, süpüratif artrit, keratit, konjoktivit ve yara enfeksiyonları da bildirilmektedir (43, 44, 45).

2.2.2 Tarihçe

İlk olarak 1896 yılında Pfeiffer tarafından tanımlanmış ve *Micrococcus catarrhalis* olarak adlandırılmıştır (40). 1960 yılında neisseriae'lere benzediğinden ismi *N.catarrhalis* olarak değiştirilmiştir. 1970 yılında Catlin, biyokimya ve DNA baz farklılıklarını esas alarak *N.catarrhalis*'e, *Branhamella* olarak yeniden bir cins ismini önermiş ve daha sonra *Neisseria* ve *Branhamella* cinsinin üyeleri *Kingella*, *Moraxella*, *Acinetobacter* cinsi ile beraber *Neisseriaceae* ailesinde sınıflandırılmıştır (40). 1974 yılında Bove, fizyoloji ve gen çalışmalarının sonuçlarına dayanarak *Branhamella*'nın *Moraxella*'nın bir alt cinsi olduğunu savunmuş ve bu bilgi klasik kitaplarda yer almıştır (46). 1984 yılında *Moraxella* genusunda *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* olarak yerini almıştır. Genus hem kokoid hemde çomak şeklindeki bakterileri içermektedir. *M.catarrhalis*; *Acinetobacter* spp'e, *Neisseria* spp'dan daha yakın olarak bulunmaktadır (40). *M.catarrhalis*'in içinde bulunduğu neisseriae familyası içinde dört cins bakteri neisseria, moraxella, acinetobacter ve kingella yer almaktadır. Eskiden aynı familyada ayrı bir cins olarak yer alan *Branhamella* cinsi, moraxella cinsinin bir alt genusu olarak yerleştirilmiş, böylelikle moraxella cinsinin birisi subgenus moraxella ve diğeri subgenus branhamella olmak üzere iki alt genusa

ayrılmıştır. Bu sınıflama tablo 4’de gösterilmiştir (47). Branhamella genusu *M.catarrhalis*’e ek olarak *B.caviae*, *B.ovis*, *B.cuniculi*’den oluşan üç tür daha içerir. Bu türlerin çeşitli hayvanlarda (örneğin kobay, koyun, tavşan) kolonize olduğu bilinmekte olup insanlarla ilişkileri yoktur (40).

Böylece *Neisseria catarrhalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* ve *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* olarak adlandırılıp yazılan bu bakteri en son *M.catarrhalis* olarak isimlendirilmiştir.

Tablo 4: Neisseriaceae familyasının genuserlarını ayırt edici özellikler

Genus	Morfoloji	Glikoza etkileri	Oksidaz	Katalaz	G+C oranı (%)
Neisseria	Gram (-) kok	+	+	+	46.5-53.5
Moraxella					
Subgenus Moraxella	Gram (-) basil	-	+	+	40-47.5
Subgenus Branhamella	Gram (-) kok	-	+	+	40-47.5
Acinetobacter	Gram (-) basil	±	-	+	38-47
Kingella	Gram (-) basil	+	+	-	47-55

2.2.3 Morfoloji, Boyanma ve Kültür Özellikleri

M.catarrhalis Gram negatif olarak boyanma gösteren diplokok bir mikroorganizmadır. Gram yöntemi ile boyamalarda bazen alkolle renksizleştirme işlemine direnç gösterir ve gram pozitif olarak boyanır. Ainsworth ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada etil alkol (%95’lik) ve asetonu bire bir oranda karıştırarak 20 saniyede yapılan renksizleştirme işleminin uygun olduğu gösterilmiştir (48). Mikroskopik olarak böbrek veya kahve çekirdeği görünümünde diplokoklar şeklindedir. Hücreler dik açı yaparak ikiye bölünüp çoğaldıklarından bazen tetrad görünümü verebilirler. Tek bir hücrenin büyüklüğü, klinik örneklerle ve/veya kültür izolatların kaynağına ve kültür yaşına göre 0,6-1,5 mikrometre arasında değişmektedir (49). Endosporu yoktur ve hareketsizdir. Aerop ve fakültatif anaerop olup basit besiyerlerinde de kolayca ürerler. *M.catarrhalis*’in kültürü için, örnekler %5 koyun kanlı agar ya da çikolata agar veya her ikisine de ekim yapılır. 35°C de

hem normal atmosferik ortamda, hem de %5-7 CO₂'li ortamda inkübe edilir. Bir gece inkubasyonu takiben *M.catarrhalis* yaklaşık 3-5 mm çapında, pigmentsiz, yuvarlak, non-hemolitik, beyazımtırak-gri renkte koloniler oluşturur. Koloniler agara yapışık değildir ve öze ile vasatın üzerinden buz hokeyi gibi bozulmadan kayar. Buna ‘‘hockey puck’’ özelliği denir. *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae* ve *N.meningitidis*'ler için hazırlanmış selektif besiyerlerinde rahatlıkla üreyebilir. Oksidaz ve katalaz testleri pozitifdir. Oksidaz pozitif diğer gram negatif koklardan ayıran özellikleri; glikoz, maltoz, sükroz, fruktoz ve laktozu fermente edememeleri, oda ısısında nutrient agarda üremeleri, nitrat ve nitriti redukte etmeleri, DNA'se ve bütirat esteraz üretmeleridir. *M.catarrhalis* identifikasyonunda DNase ve bütirat esteraz üretimi oldukça önemlidir. DNase ve tributirin hidroliz testlere alternatif olarak tween 80 hidroliz testi önerilmektedir (49-52).

Genelde bakteriler üreyebilmek ve patojenliklerini ortaya koyabilmek için serbest demire ihtiyaç duyarlar. Demir bağlayıcı proteinlerden mukoza yüzeyindeki laktoferrin ile serumdaki transferrini bağlama sabitleri çok yüksek olduğundan normal ve sağlıklı kişilerde bakteriler yeterince serbest demir bulup üreyemezler. Oysa infeksiyon etkeni olarak insanlarda *M.catarrhalis* laktoferrin ve transferrini bağlayabilir. Bu nedenle organizmada iyi ürerler. İlginç bir nokta ise, *M.catarrhalis* 'in insan kaynaklı olmayan laktoferrin ve transferrini bağlayamamasıdır. Bunlar, *M.catarrhalis*'in yalnız insana spesifik bir patojen olduğu yolundaki bulguları desteklemektedir (50).

M.catarrhalis ısıya dayanıklıdır ve 65°C'de 30 dakika ısıtmakla harap olmaz. Steril olmayan vücut bölgelerinden izolasyonunu kolaylaştırmak için tam ya da yarı selektif besiyerleri geliştirilmiştir. Bunlardan rutin kullanıma en uygun olanı triptik soy agara veya brucella agara %5 oranında koyun kanı, 10 µg/ml vankomisin, 5 µg/ml trimetoprim, 10 µg/ml sodyum asetozalamid eklenerek elde edilen besiyeridir. Mantarların üremesini inhibe etmek için amfoterisin-B ilavesi yapılabilir. Besiyerindeki asetazolamidin tüm *Neisseria*'ların üremesini inhibe edebilmesi için kültür besiyerleri normal atmosfer koşullarında inkübe edilmelidir; inkubasyonda CO₂ içeren ortam kullanıldığında karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamidin kendisi

inaktive olduğundan besiyerinin seçici özelliği ve *Neisseria* inhibisyonu kapasitesi ortadan kalkar (53).

2.2.4 Antijenik Özellikleri

M.catarrhalis'in yüzeyi pilus, dış membran proteinleri ve lipopolisakkaridlerden oluşmaktadır.

Pili: Bakterideki fimbria (pili) dış membrandan dışarı uzanan filamentöz çıkıntılardır ve adhesin görevi yaparak mukoza yüzeyine tutunmasını sağlarlar; böylece mikroorganizma spesifik reseptörleri taşıyan hücrelere yapışır. *M.catarrhalis*'in yapışma yeteneği infeksiyon yapabilmesiyle ilişkili bulunmuştur. Fenotipik, elektron mikroskopik ve hibridizasyon verilerinin hepsi *M.catarrhalis*'de tip 4 pilus (fimbria) olabileceğini göstermiştir. Tip 4 sınıfına girmeyen bir pilus varlığı da gösterilmiştir. Tip 4 pilus bakteri kutuplarından çıkan uzun flamanlar şeklinde, diğer pilus ise bakterinin tüm bölümlerinden çıkan kısa pililer şeklindedir. Koloni morfolojisi, agarı aşındırması, DNA transformasyon yeteneği gibi özelliklerini bakterinin tip 4 pilisi sağlamaktadır (41, 49).

Dış membran proteinleri: Murphy ve çalışma arkadaşları tarafından (A'dan H'ye) sekiz major dış membran proteini (OMP) tanımlanmıştır. Son zamanlarda yeni bir OMP tanımlanmış olup M35 adıyla anılmaktadır (54, marion jetter). Molekül ağırlıkları 21-98 kDa (kilodalton) arasındadır. Dış membran proteinlerinden ikisi (OMP-E, G) bakteri yüzeyinde antijenik determinant özelliğindedir. Bu özellik gelecekte aşılarda geliştirilmesi konusunda önemli olabilir (42, 49).

Lipooligosakkarid: Lipid A parçası ve yedi oligosakkaridden oluşur. Antijenik olarak benzer olduklarından dolayı antijenik ayırmada faydalı olmaz.

Ancak serolojik olarak *M.catarrhalis*'e bağılı hastalığı araştırırken kullanılabilir. Lipid A parçası bakterinin virulansından sorumludur (49).

Beta laktamaz enzimi: 1970'lerden önce *M.catarrhalis*'in beta laktamaz üretimi gözlenmemiştir. Wallace ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda ilk olarak 1976 yılında beta laktamaz pozitif suş izole edildiği bildirilmiştir (40, 55). 1970'li yıllardan sonra *M.catarrhalis* suşlarında rastlanan beta laktamaz aktivitesinin bakterinin patojen özelliği ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Bu görüşün nedeni beta laktamaz salgılayan suşların genetik özellikleri nedeniyle, özellikle çocuk ve yaşlılarda mukoz membranlara yapışmada daha aktif olmalarıdır (40). 1980'lerin sonuna doğru klinik suşların %80'den fazlası ürettikleri yapısal beta laktamaz nedeniyle penisilin, ampisilin ve amoksisiline dirençli hale gelmişlerdir (56, 57). 1980 itibarıyla Amerika'daki *M.catarrhalis* suşlarının %75'i beta-laktamaz üretmekteyken, 1990 yılında bu oran %80'nin üzerine çıkmıştır. Avustralya, Avrupa ve Amerika'da yapılan son çalışmalarda ise suşların %90'ından fazlasının beta laktamaz ürettiği tespit edilmiştir (40).

Moraxella bakterisinin beta laktamaz direnç paterninde BRO ismi ile anılan enzimler incelenmiştir. BRO ismi; bakterinin iki ayrı ismindeki (BRanhamella ve mOraxella) büyük harflerin BRO şeklinde yazılmasıyla ortaya çıkan 3 harfli bir kodtur (40). *M.catarrhalis*'in beta laktamazları BRO-1 (Ravasio) ve BRO-2 (1908) olarak tanımlanan fenotipi benzer iki enzimden oluşmuştur. Her iki enzim arasında tek bir aminoasit farklıdır. Diğer olası üçüncü tip ise BRO-3 olarak tanımlanmıştır. BRO-1 hem Avrupa hem de Amerika'da beta-laktamaz üreten suşların yaklaşık %90'ında bulunmaktadır (58). BRO-1 beta-laktamaz içeren suşlardaki penisilin direnci, genellikle BRO-2 üreten suşlardan daha yüksek olmaktadır (59). Enzim üretimi düzenli kontrol altında olup BRO-1, BRO-2'ye göre iki üç kat daha fazla üretilmektedir (49).

2.2.5 Taşıyıcılık

Çocuklarda *M.catarrhalis* taşıyıcılığı %75 gibi yüksek oranlarda görülürken sağlıklı erişkinlerdeki taşıyıcılık oranı %1-3'tür (40). Yaş ve kolonizasyon arasındaki bu ters orantı 1970'den beri bilinmesine rağmen henüz bunun için çok iyi bir açıklama bulunmamaktadır. Bununla ilgili olduğu düşünülen bir açıklama ise salgısal IgA'nın yaşa bağlı gelişimi olabilir. Nazofaringeal taşıyıcılık oranları ilkbahar ve yaza oranla kışın ve sonbaharda belirgin ölçüde daha yüksektir. Kronik akciğer hastalığı olanlarda sağlıklı yetişkinlere göre *M.catarrhalis* taşıyıcılığı daha fazla görülmektedir (40).

2.2.6 *M.catarrhalis*'in Patogenezi ve Yaptığı Enfeksiyonlar

M.catarrhalis çoğunlukla solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Yaşlı ve kortikosteroid tedavisi alanlar, maligniteli hastalar, kardiyopulmoner hastalıklar, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm gibi sebeplerle immun sistemi baskılanmış hastalarda, otolaringolojik ve nöroşirurjik girişimlerde fırsatçı patojen olarak bazen tek başına, bazen de virüs ve diğer bakterilerle birlikte çeşitli enfeksiyonlar oluşturabilmektedir. *M.catarrhalis* bakterisinin neden olduğu enfeksiyonların çoğu solunum sistemi ile ilgilidir. Bakteri dış membrandan uzanan fimbriaları (pili) aracılığıyla mukoza yüzeylerine tutunur, bu yapışma yeteneği enfeksiyon oluşturmaya ilişkin bulunmuştur. Ayrıca bakterinin üremesi sırasında histamin yaptığı gösterilmiş olup, bu özelliğin alt solunum yolu patojenliğine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (40, 49, 60).

Otitis media: Akut bakteriyel otitis media (AOM) etkenleri arasında *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'dan sonra üçüncü sırada yer almaktadır. AOM'da *M.catarrhalis*'in patojenik rolü tam anlaşılamamıştır. Önceden geçirilen viral enfeksiyonlar predispoze sebep olarak görülmektedir. Viral enfeksiyon, östaki borusu fonksiyonunu ve konak savunmasını bozarak nazofarinkteki bakterilerin östaki borusundan orta kulağa yerleşmesine neden olur. *M.catarrhalis*, AOM'da eğer eksuda da varsa saf kültür olarak izole

edilebilir. Çocuklarda AOM'ya neden olan *M.catarrhalis* suşları %70-80 oranında beta laktamaz üretirler. Tekrarlayan otitis media eğilimli çocuklarda kontrol grubuna göre kolonizasyon sıklığı daha fazladır. Bunun nedeni kesin olmamakla birlikte, viral enfeksiyonun oluşturduğu mukozal hasarının, *M.catarrhalis* kolonizasyonunu ve enfeksiyonunu kolaylaştırmasıdır (40, 49).

Sinüzit: *M.catarrhalis*, çocuk ve erişkinlerin sinüzit etkenleri arasında AOM'de olduğu gibi ikinci veya üçüncü sırada gelmektedir. Akut sinüzitli çocukların maksiller sinus aspirasyon sıvılarında *M.catarrhalis* ya saf veya karışık kültür şeklinde vakaların % 2-16'sından izole edilmiştir (40, 49).

Trakeit-larenjit: *M.catarrhalis* çocuklarda bakteriyel trakeitin bir nedeni olarak gösterilmiştir. Erişkinlerde larenjit etkeni olarak çok sıklıkla *M.catarrhalis* izole edilmiştir (40, 49).

Alt solunum yolu enfeksiyonu: *M.catarrhalis*'e bağlı olarak oluşan alt solunum yolu enfeksiyonları daha çok kış aylarında oluşmaktadır ve bu da KOAH alevlenmelerinin en fazla kış döneminde görülmesinden kaynaklanabilir. Bu bakteri oluşan pnömoni hastaların çoğunluğunda; KOAH, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, alkolizm, kanser ve serebrovasküler hastalık gibi altta yatan bir hastalık söz konusudur. KOAH alevlenmelerinde ikinci veya üçüncü sıklıkta saptanan mikroorganizmadır. Bu etkenle oluşan alevlenmeler sonucunda KOAH'ın mortalite ve morbiditesi artar (61).

M.catarrhalis; influenza, kızamık ve boğmaca gibi enfeksiyonlardan sonra oluşan bronşit, bronkopnömoni komplikasyonlarında da etken olarak bulunabilmektedir. İmmün defektli kişilerde ampiyeme neden olup ölüme yol açabilir (40).

M.catarrhalis endotoksin oluşturan bir mikroorganizma olduğu için yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC-Dissemine intravascular Coagulopathy) sendromuna neden olabilir (40).

Yenidoğanlarda *M.catarrhalis* tarafından oluşturulan konjunktivit “Ophthalmia neonatorum” olarak adlandırılır. Bu enfeksiyon doğum esnasında annenin genital yolunda bulunan bakteri kolonizasyonundan bulaşabildiği gibi çocuğa bakan kişilerin solunum yolu kolonizasyonundan da bulaşabilir (40).

M.catarrhalis'in personelin elleriyle taşınması sonucu hastane enfeksiyonuna yol açabildiği 1988'den bu yana bilinmektedir. Bu bakterinin oluşturduğu enfeksiyonlarda son zamanlarda önemli bir artış görülmektedir (62).

2.2.7 Antibiyotiklere Duyarlılık ve Tedavi Seçenekleri

1970 yılından önce *M.catarrhalis*'in klinik izolatları, penisilin, ampisilin ve amoksisiline duyarlı iken, 1970 yılından sonra bu organizmanın duyarlılığı değişmeye başlamıştır. 1977'de *M.catarrhalis*'in hem patojen hem de beta laktamaz üreten bir bakteri olduğu belirlenmiştir. Günümüzde çeşitli antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle bu bakteri ile oluşan enfeksiyonların tedavi seçiminde zorluk yaşanmaktadır. En önemli direnç problemi beta laktamaz üretimidir. Beta laktamaz üretimi son yıllarda %95'in üzerine çıkmıştır (60). Beta laktamaz üretiminin kromozom kontrolünde olması, düşük miktarlarda sentezlenmesi nedeniyle diğer beta laktamazlardan farklıdır. Bu enzimi sentezleyen suşlarda penisilin direnci ortaya çıkar. Buna karşın beta laktamaz inhibitörlerine ve penisilin dışındaki diğer antibiyotiklere genelde duyarlı görünmektedir. Solunum yolları enfeksiyonu tedavisinde kullanılan diğer antibiyotikler olan makrolidler, tetrasiklin ve kinolonlara karşı son zamanlarda artan direnç oranları bildirilmeye başlanmıştır (40, 50).

Mikroorganizmanın beta laktamaz pozitifliğinin saptanması ve bunun için de nitrosefin testinin yapılması yeterli görünmektedir. Beta laktamaz oranlarının %95 üzerinde çıkması verisine dayanarak beta laktamazu baştan pozitif kabul edenler çoğunluktadır. Bu nedenle tedavide penisilin, ampisilin, amoksisilin önerilmez. Sefalosporinlerden 2 ve 3. Kuşak antibiyotiklere karşı MİK değerleri yüksek olduğu için henüz direnç görülmemiş olmasına rağmen yine de antibiyotik duyarlılık testleri ile değerlendirilmelidir (63).

Sefalosporinlerden de, sefiksim veya sefuroksim gibi beta laktamaza daha dayanıklı olanlarının tedavide kullanılması tercih edilmelidir (60, 64).

Suşlar genelde rifampisin, gentamisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve eritromisin gibi beta laktam olmayan antibiyotiklere karşı duyarlıdır. Klindamisin, vankomisin ve trimetoprim ise doğal olarak dirençlidir (65, 66, 67). Solunum yolu örneklerinden izole edilen *M.catarrhalis*'in tedavisi amacıyla antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, sonuçlarına göre antibiyoterapinin düzenlenmesi uygun görünmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu 2008/100-113 sayılı onayı alınarak İzzet Baysal Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Hasta seçimi Ekim 2009 - Mart 2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi ile İzzet Baysal Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Bölümü'ne başvuran, klinik olarak KOAH alevlenme (2) olduğu düşünülen gönüllülerden alındı. Çalışmaya alınacak hastalara işlemler hakkında bilgi verilerek onamları alındı. Hasta grubunun seçiminde aşağıdaki kriterlere dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Erişkin hastalar
- Göğüs hastalıkları uzmanı tarafından KOAH tanısı ile takibinin yapılıyor olması,
- Bir hafta öncesine kadar herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmamış olması,

Çalışma dışı bırakma kriterleri;

- Son bir hafta içinde antibiyotik kullanan hastalar,
- Alevlenme döneminde olmayan stabil KOAH hastaları,
- Malignite nedeniyle immunsupresif tedavi alan hastalar

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve solunum sistemiyle ilgili olan yakınmaları sorgulandı. Yaşları 35-90 arasında değişen, 110'u erkek ve 14'ü kadın, toplam 124 hasta çalışmaya dahil edildi. KOAH alevlenmesinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların, tam kan sayımı, postero anterior akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testlerini içeren tetkikler alındı. Alevlenmeye neden olan etkenin izolasyonu amacıyla hastaların balgamları uygun şartlarda alınarak direkt mikroskopik bakışı ve mikrobiyolojik incelemeleri yapıldı.

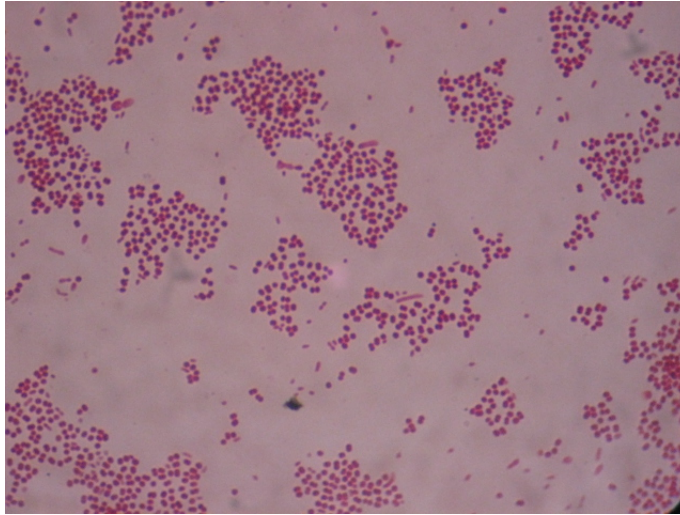
Örnek toplanması:

Hastaya, balgam ile tükürük arasındaki fark anlatıldı, ağzını suyla çalkaladıktan sonra derin bir öksürük sonrasında gelen balgam kabul edildi. Makroskobik olarak pürülan görünümdeki balgam, burgulu kapaklı kültür kabına konuldu. Balgam alındıktan sonra en geç iki saat içinde laboratuvara ulaştırılarak değerlendirilmeye başlandı. Balgamın pürülan yerinden öze ile örnek alınarak lama yayıldı. Gram boyamasında $\times 10$ büyütmede her alanda polimorfonukleer lökosit sayısı >25 ve ağız içi epitel hücresi <10 olması durumunda balgam değerlendirmeye kabul edildi. Alevlenme olduğu düşünülen hastalardan alınan balgam örneklerinin gram boyamaları Murray ve Washington değerlendirmesine göre sınıflandırıldı (68).

İzole edilmek istenen *M.catarrhalis* tanımlanması için standart mikrobiyolojik yöntemler ve API NH sistemi kullanılmıştır. Değerlendirmeye alınan balgamların gram boyamasında görülen bakteri morfolojisi kaydedildi. Daha sonra %5 koyun kanlı agar, çikolata agar, EMB (eosin metilen blue) agar ve *M.catarrhalis* için selektif besiyeri olarak %5 insan kanlı brusella agara ekim yapıldı. Besiyerleri %5-7 CO₂'li etüvde 35 derecede inkübe edildi. İlk 18-24 saatte değerlendirme yapıldı. Üreme saptanmayan besiyerleri 48.saatte yeniden değerlendirilmek üzere etüve kaldırıldı. Değerlendirmeye alınan besiyerinde gri-beyaz renkte olan ve agar üzerinde öze ile ittirildiğinde buz hokeyi gibi kayan koloniler lamda boyanarak önce gram morfojisine bakıldı (Resim 1 ve 2). Gram negatif diplokok görünümü olan kolonilere sırasıyla katalaz, oksidaz ve DNase testleri uygulandı. Pozitif sonuç çıkan kolonilerden firma önerileri doğrultusunda identifikasyon amacıyla Api NH çalışıldı. Tüm bu işlemler sonrasında izole edilen *M.catarrhalis*'lerin antibiyotik duyarlılığı için agar mikrodilüsyon yöntemi, beta laktamaz aktivitesi için de nitrosefin testi kullanıldı. Bu deneylerde aşağıda belirtilen materyal ve metodlar kullanılmıştır.



Resim 1: Brusella kanlı agardaki *M.catarrhalis* görünümü



Resim 2: *M.catarrhalis*'in gram morfolojisi

3.1 Materyaller ve Yapılan Testlerin Prosedürleri

3.1.1 Kullanılan Besiyerleri

M.catarrhalis'in balgamdan izole edilebilmesi için %5 koyun kanlı agar besiyeri, EMB besiyeri, çukolata besiyeri ve seçici besiyeri olarak da %5 insan kanlı brusella agar, DNase testi için de DNase agar kullanıldı.

Koyun kanlı agar satıcı firmadan hazır petriler (Salubris A.Ş) halinde satın alındı. Diğer besiyerlerinin içeriği ve hazırlanışı aşağıda tarif edildiği gibi yapıldı.

A. Çukolata agar içeriği ve hazırlanması

Kanlı agar yapımında kullanılan içerikten oluşan toz karışım (pH:7.4, NaCl: 5.0, agar No.212.0, pepton No.110.0, beef extract 10.0 gr) 121 derecede 15 dakika süreyle otoklavlandıktan sonra bir miktar soğutulmuş içine %5-7 oranında defibrine insan kanı ilave edildi. Karışım kahverengi olunca steril petri plaklarına dökülerek soğumaya bırakıldı (69).

B. Seçici besiyeri (brusella agar) içeriği ve hazırlanması:

Brusella agar içeriği:

Tripticase	10 g
Pepton	10 g
Dextrose	1 g
Yesat extract	2 g
NaCl	5 g
Sodium bi sulfite	0.1 g
Agar	15 g

Brusella agar besiyeri içeriği 1000 ml distile suda karıştırılıp, kaynar su banyosunda eritildi. pH 7'ye ayarlandı ve 121 derecede 15 dakika süreyle otoklava konuldu. Soğuduktan sonra %5 insan kanı ve önceden hazırlanmış olan 10 µg/mL vankomisin, 5 µg/mL trimetoprim, 2µg/ml amphotericin B ve 10 µg/ml asetozolamid eklenerek steril petri plaklarına döküldü (69).

C. DNase Besiyeri içeriği ve hazırlanması

Triptoz	20 g
Deoksiribonukleikasit	2 g
Sodyum klorür	5 g
Agar	12 g
Distile su	1000 ml

Besiyeri satıcı firmadan 500 gr'lık kutuda hazır olarak satın alındı. Üzerindeki tarife göre 39 g 1000 ml distile suda eritildi ve 121°C de 15 dakika otoklavlandı. 45°C'ye kadar soğutulduktan sonra petri kutularına 4 mm kalınlığında dökülerek donduruldu. Bu besiyeri bakterinin DNase aktivitesini göstermek için kullanılmıştır.

D. Mueller Hinton Agar Besiyeri (Oxoid) içeriği ve hazırlanması

Sığır et suyu	15 g
Casein hydrolysate	17.5 g
Nişasta	1.5 g
Agar	17 g
Distile su	1000 ml

Deneylelerimizde, satıcı firmadan 500 g'lık kutuda hazır olarak satın alınmış olan Mueller Hinton agar besiyeri (Oxoid) kullanıldı. Üzerindeki tarife göre 38g 1000 ml distile suda eritildi ve 121°C'de 15 dakika otoklavlandı. 45°C'ye kadar soğutulduktan sonra petri kutularına 4mm kalınlığında dökülerek donduruldu. Bu besiyeri agar mikrodilüsyon yöntemi için kullanıldı (69).

E. Eosin Metilen Blue Agar besiyeri içeriği ve hazırlanması:

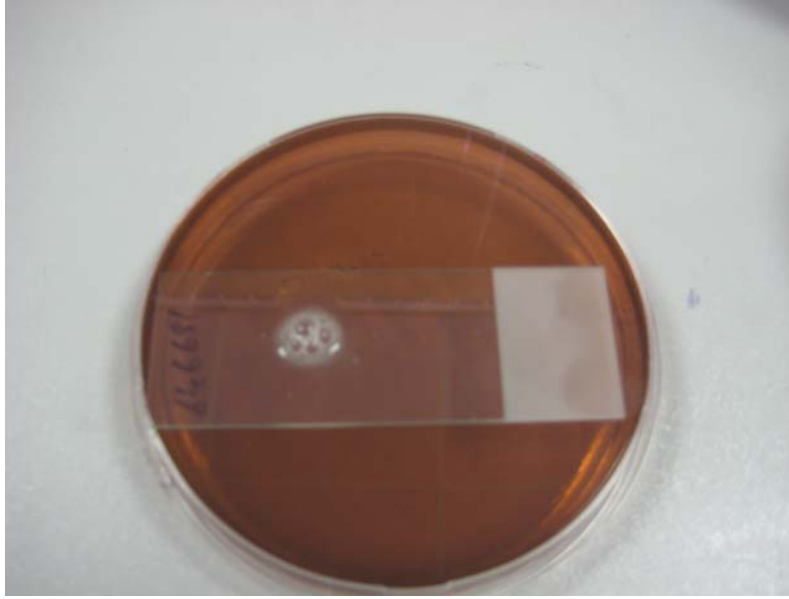
Balanced pepton No.1	10 g
Lactose	10 g
Dipotasyum hidrojen fosfat	0.7 g
Potasyum dihidrojen fosfat	1.3 g
Eosin yellow	0.4 g
Metilen blue	0.065g
Agar No.2	15 g

Her bir besiyeri içeriği 1000 ml distile suda ticari firmanın önerisi üzerine hassas terazide tartılarak, karıştırılıp, kaynar su banyosunda eritildi. 121 derecede 15 dakika süreyle otoklava konuldu. Soğuduktan sonra steril petri plaklarına döküldü (69)

3.1.2 Bakterilerin Tanımı İçin Kullanılan Testler

Katalaz testi

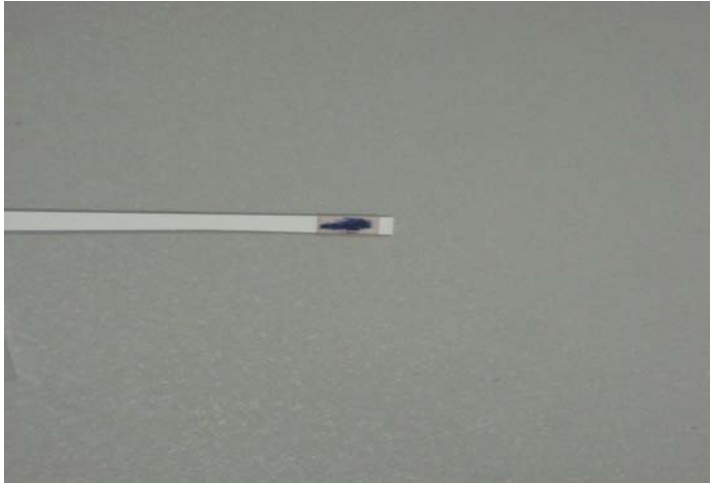
Katalaz pozitifliği için şüphelenilen koloniden öze ile bir miktar alıp, hidrojen peroksit damlatılmış lamın üzerine değdirildi ve gaz kabarcıklarının oluşması pozitiflik olarak not edildi (resim 3).



Resim 3: Katalaz pozitifliği

Oksidaz testi

Oksidaz pozitifliği %1'lik tetramethyl paraphenylene diamine hidrokloride emdirilmiş strip üzerine koloniden bir parça alıp sürüldüğünde 5-30 saniyelik sürede mor renk oluşması ile değerlendirildi. (resim 4).



Resim 4: Oksidaz pozitifliği

DNAse testi

Deoksiribonukleaz (DNAse) üretmesi, DNAse besiyerinde değerlendirildi. Bu amaçla, besiyerindeki bakteri kültüründen az miktarda alındı ve DNAse besiyerine çizgi ekimi yapıldı. Besiyeri 37°C'de bir gece

inkübe edildi. Ertesi gün besiyeri üzerine tüm yüzeyi kaplayacak şekilde 1 N (normal) Hidroklorik asit (HCL) döküldü. Üreme çizgisinin çevresinde saydam bölgenin oluşması kökenin DNase pozitif olduğunu gösterdi. Bakteride DNase enzimi varsa HCL, DNA' yı parçaladığı için ekim çizgisinin etrafı saydam olarak görünürken diğer yerler mat olarak görülür. Sıydam bölge oluşturmıyan kökenler ise DNase negatif olarak kabul edilmiştir (resim 5). Gram negatif diplokok, katalaz, oksidaz ve DNase pozitif olan koloniler pasajlandıktan 24 saat sonra identifikasyon amacıyla Api NH kiti ile değeriendirildi.



Resim 5: DNase pozitifliği (koloni ekimi çevresindeki sıydam bölge)

API NH Panelinde Yapılan Testler (API NH Bio Merieux SA/ABD)

Bakterilerin Panele Dağıtımı ve Değeriendirilmesi:

24 saatlik saf bakteri kültüründen, 2 ml'lik % 0.85 NACL medium'a veya içinde katkı maddesi bulunmayan 2 ml'lik % 0.85 steril fizyolojik serum içeren bir tüpe 3-4 koloni bakteri ilave edilerek tamamen homojen bir süspansiyon hazırlandı. Bulanıklık 0.5 Mc Farland'a ayarlandı. Bakteri süspansiyonu, ilk bölümdeki 7 kuyucuğa dolduruldu. Potasyum benzil penisilin (PEN), glukoz

(GLU), fruktoz (FRU), maltoz (MAL), sakkaroz (sukroz) (SAC), ornitin (ODC), Ureaz (URE) testlerinin olduğu tüplere yaklaşık 50 µl dolduruldu. Lipaz (LIP)/ Prolin Arilamidaz (ProA), Alkalın Fosfataz (PAL)/ Beta-Galaktozidaz (β-GGT) ve Gamma Glutamil Transferaz (GAL)/ İndol (IND) bölümlerinin içi tamamen dolduruldu. İlk 7 kuyucuk (PEN'den URE'ye kadar) anaerobik ortam sağlamak için mineral yağ ile kapatıldı. İnkübasyon kutusu kapatılıp aerobik koşullarda 2-2¼ saat süreyle 37°C'de inkübe edildi. Spontan testler okunduktan sonra 8 ve 9. mikrotüplere 1'er damla ZYM-B (metanol+dimetilsulfoksit) reaktifi, 10. mikrotüpe de 1 damla JAMES (HCL+J2183) reaktifi eklendi ve oluşan reaksiyonlar değerlendirildikten sonra sayısal profil ile tanımlama yapıldı. Verilen API NH sisteminin değerlendirme kriterleri tablo 7'de verilmiştir. Ayrıca *M.catarrhalis* için pozitif çıkan Api NH identifikasyon kiti görüntüsü resim 6'da gösterilmiştir.



Resim 6: Api NH kitinin görünümü

Tablo 5 : Api NH sisteminin değerlendirme tablosu

TESTLER	AKTİF İÇERİKLER	MİKTAR (mg/küp.)	REAKSİYONLAR/ ENZİMLER	NEGATİF SONUÇ	POZİTİF SONUÇ
1) PEN	Potasyum benzilpenisilin	1.36	Penisilinaz	Mavi	sarı-yeşil, sarı-mavi
2) GLU	D-glukoz	0.5	Asidifikasyon (Glukoz)	kırmızı, kırmızı- turuncu	sarı, sarı- turuncu
3) FRU	D-glukoz	0.1	Asidifikasyon (Fruktoz)	kırmızı, kırmızı- turuncu	sarı, sarı- turuncu
4) MAL	D-glukoz	0.1	Asidifikasyon (Maltoz)	kırmızı, kırmızı- turuncu	sarı, sarı- turuncu
5) SAC	D-glukoz	0.5	Asidifikasyon (Sakkaroz)	kırmızı, kırmızı- turuncu	sarı, sarı- turuncu
6) ODC	L-oritin	0.552	Omitihine Decarboksilaz	sarı-yeşil, gri- yeşil	mavi
7) URE	Üre	0.41	Üreaz	Sarı	pembe-mor
8a) LIP	5-bromo-3-indoksil- caprat	0.033	Lipaz	renksiz-açık gri	mavi
9a) PAL	4-nitropenil-fosfat	0.038	Alkalin fosfataz	renksiz-açık sarı	sarı
10a) β- GAL	4-nitropenil-β-D- galaktopiranosid	0.04	β-galaktosidaz	Renksiz	sarı
8b) ProA	Prolin-4-methoxy-β- naftilamid	0.056	Proline Arylamidaz	sar-açık turuncu	turuncu
9b) GGT	β-glutamil-4-methoxy- β-naphthylamid	0.049	Gamma glutamil transferaz	sar-açık turuncu	turuncu
10b) IND	L-tryptophan	0.036	Indol	Renksiz	pembe

Beta laktamaz testi

M. catarrhalis olarak tanımlanan 10 izolatta beta-laktamaz varlığı nitrosefin ile aşılınmış cefinase diskleri ile araştırıldı. (Cefinase BD, BBL, USA). Beta-laktamaz aktivitesinin saptanması için hazır cefinase diskinin test uygulama önerisine göre disklerin üzeri distile su ile nemlendirildi. *M.catarrhalis* suşlarından öze ile bir miktar alınıp disklerin üzerine sürüldü. Yaklaşık olarak bir dakika sonra sarı rengin pembe-kırmızı renge dönüşmesi pozitif olarak kaydedildi. Eğer renk değişikliği olmadıysa negatif olarak belirlendi (resim 7).



Resim 7: Nitrosefin disklerinin pozitif ve negatif görünümü

3.1.3 Antibiyotik duyarlılık yöntemi

3.1.3.1 Deneyde kullanılan antibiyotikler

Sigma firmasına ait ampisilin, seftriakson, sefuroksim, tetrasiklin, eritromisin ve ciprofloksasin toz antibiyotikleri kullanılmıştır. Trimetoprim-sulfometaksazol antibiyotik duyarlılığı için E-test (Oxoid M.I.C.EvaluatorTM Strip, UK) kullanılmıştır.

3.1.3.2 Standart Kökenler

Antibiyotik duyarlılık deneylerinde standart suş olarak *E.coli* ATCC 35218, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.faecalis* ATCC 29212 ve *S.aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

3.1.3.3 Agar Mikrodilüsyon Yöntemi ve E test

Deneyde kullanılacak antimikrobiyal ajanların çözücü ve sulandırıcıları CLSI tarafından önerilen şekilde hazırlandı. Stok solüsyonun dilüsyonu Mueller-Hinton broth agarda steril tüpler içinde yapıldı. Antimikrobiyal dilüsyonlar CLSI'nin önerileri doğrultusunda 128 mikrogram/ml'den 0.03 mikrogram/ml'ye kadar azalan konsantrasyonlarda hazırlanarak steril petri plaklarına pipet yardımıyla konuldu (63). Sıcaklığı 45-50 dereceye getirilmiş Mueller Hinton agar petri plaklarına kalınlığı 4 mm olacak şekilde döküldü. Antibiyotikli bu petriler karanlık ortamda soğuyuncaya kadar saklandı.

Agar dilüsyon yöntemi için bakteri inokulumları 0.5 Mc Farland (10^8 cfu/ml) bulanıklığında hazırlandı. Bu süspansiyonlar 1/10 sulandırıldı ve inokülatör kuyucuklarına kontrol suşlarla birlikte 500 µl damlatıldı. Antibiyotik yerleştirilmeyen kontrol plaklarına ve diğer plaklara inokülatör en düşük konsantrasyondan en yükseğe doğru sırasıyla değdirilerek bakteriler yerleştirildi. Plaklar 35 derecede 16-20 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında farklı konsantrasyon petrilerindeki plaklar değerlendirildi ve üremenin olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK olarak kaydedildi. MİK değerlendirilmesi amacıyla 2009 yılında Bell tarafından yapılan çalışmadaki sınırlar örnek alınmıştır (70). Bu sınır değerleri tablo 6'da gösterilmiştir.

E test uygulamasında; %5 koyun kanı ilave edilmiş Mueller Hinton agar yüzeyine 0.5 Mc Farland olarak ayarlanmış bakteri süspansiyonundan sürüldü. Şerit şeklindeki E test yerleştirildi. 35 derecede etüvde bekletildikten 18-24 saat sonra değerlendirilmeye alındı. E test striplerinin inhibisyon elipsi ile kesiştiği nokta MİK olarak kabul edilip not edildi (resim 7).



Resim 8: E test görünümü

Tablo 6: Örnek alınan çalışmadaki MIC değerleri

Antibiyotik	MIK (µg/ml)		
	S	I	R
Ampisilin	<0.06		>0.125
Seftriakson	≤2		
Sefuroksim	≤4	8	≥16
Eritromisin	≤1		
Tetrasiklin	≤2	4	≥8
Trimetoprim-sulfometaksazol	0.5/9.5	1/19-2/38	4/76
Siprofloksasin	≤1		

MIK: Minimal inhibitör konsantrasyon, S: Duyarlı, I: orta duyarlı, R: dirençli

4. BULGULAR

Hasta grubuna ait cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, Murray ve Washington sınıflamasına (68) göre balgam grubu, kültürlerde üreyen bakteriler ve eşlik eden hastalıkları tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta grubuna ait veriler

No	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	Sigara kullanımı	Balgam kalite grubu	Üreyen bakteri	Eşlik eden hastalıklar
1	MK	E	56	Var	5	NFE	Yok
2	ED	E	62	Var	5	P.aeruginosa	Yok
3	AA	E	74	Yok	5	P.aeruginosa	Yok
4	NU	K	71	Yok	5	P.aeruginosa	Yok
5	CB	E	65	Var	5	H.influenzae	Hipertansiyon
6	TA	E	54	Yok	2	NFE	Yok
7	FK	E	56	Var	5	NFE	Yok
8	SH	E	59	Var	5	NFE	Hipertansiyon
9	HHO	E	61	Yok	1	NFE	Romatizmal H.
10	ZÇ	E	58	Var	5	NFE	DM Tip 2
11	FA	K	65	Yok	3	NFE	Kalp Hastalığı
12	İÖ	E	63	Var	5	NFE	Hipertansiyon
13	AK	E	71	Var	5	K.pneumoniae	Kalp Hastalığı
14	RA	K	66	Yok	2	NFE	Romatizmal H.
15	NÇ	E	64	Yok	5	NFE	Hipertansiyon
16	İÇ	E	78	Var	4	NFE	BPH
17	KA	E	53	Yok	5	NFE	Yok
18	SE	E	58	Var	5	NFE	Yok
19	YY	E	54	Yok	3	NFE	Yok
20	İE	E	67	Var	5	H.parainfluenza	Hepatit B
21	MD	E	63	Var	5	S.pneumoniae	Yok
22	HK	E	64	Var	5	M.catarrhalis	Yok

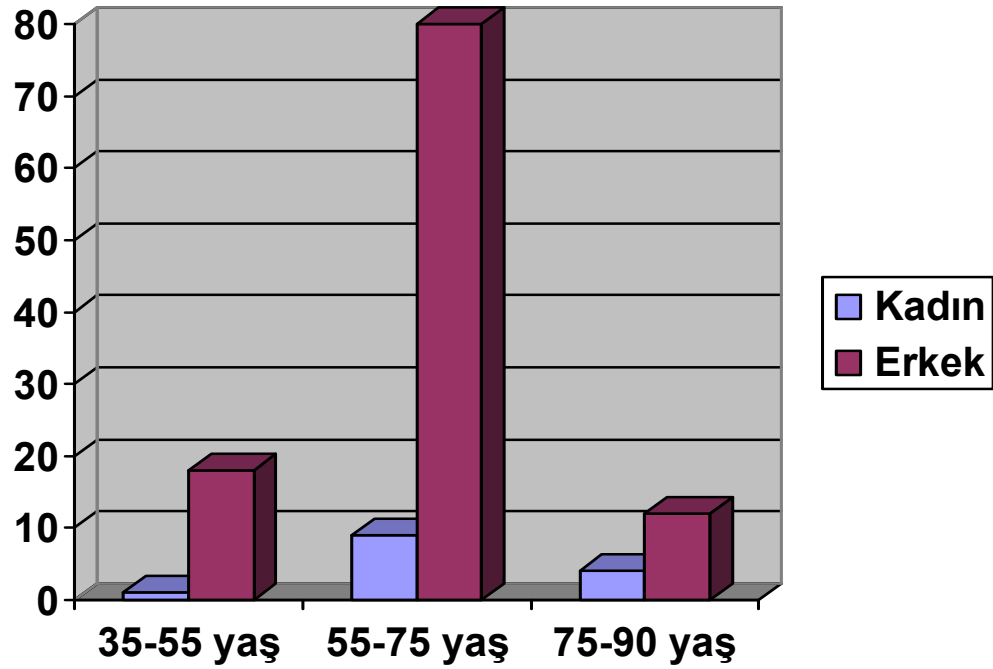
23	MY	E	72	Yok	2	NFE	Hipertansiyon
24	AG	E	76	Var	4	H.influenza	Kalp hastalığı
25	İB	E	65	Var	5	S.pneumoniae	Hipertansiyon
26	HY	E	74	Var	3	NFE	Hipertansiyon
27	YA	E	76	Var	5	S.pneumoniae	DM Tip 2
28	MY	E	57	Var	4	NFE	Splenektomi
29	HK	E	62	Var	1	NFE	Yok
30	FA	E	59	Yok	3	NFE	Hipertansiyon
31	AA	E	56	Var	5	NFE	Kalp hastalığı
32	DK	E	70	Var	4	H.parainfluenza	Yok
33	AK	E	65	Var	1	NFE	Hipertansiyon
34	SC	E	69	Yok	4	NFE	Yok
35	ESA	K	60	Var	5	K.pneumoniae	DM Tip 2
36	HK	E	54	Var	5	S.pneumoniae	Hipertansiyon
37	KÇ	E	76	Var	5	M.catarrhalis	BPH
38	RK	E	69	Yok	4	P.aeruginosa	DM Tip 2
39	Mİ	E	67	Var	5	P.aeruginosa	Yok
40	ŞK	K	75	Yok	3	NFE	Yok
41	İN	E	64	Var	5	NFE	Yok
42	KB	E	58	Var	3	NFE	Hipertansiyon
43	AA	E	57	Yok	2	NFE	Yok
44	CU	E	68	Var	4	S.pneumoniae	Kalp hastalığı
45	MA	E	67	Var	1	NFE	DM Tip 2
46	CD	E	63	Var	5	P.aeruginosa	Böbrek hastalığı
47	BA	E	54	Yok	4	NFE	Yok
48	SF	E	48	Var	3	NFE	Hipertansiyon
49	SÖ	E	78	Var	2	NFE	Kalp hastalığı
50	MA	E	90	Var	2	NFE	Kalp hastalığı
51	HHK	E	49	Yok	4	NFE	Yok

52	AB	E	82	Var	5	S.pneumoniae	Hipertansiyon
53	RS	E	57	Var	2	NFE	Hipertansiyon
54	MB	E	73	Yok	5	E.coli	Hipertansiyon
55	İT	E	56	Var	4	M.catarrhalis+H.influenza	Hiperkolesterolemi
56	HÖ	E	49	Yok	3	NFE	Yok
57	MD	E	68	Var	5	NFE	Hipertansiyon
58	HC	E	74	Var	5	NFE	Romatizmal hast.
59	NT	K	63	Yok	1	NFE	Romatizmal hast.
60	HB	E	57	Var	2	NFE	BPH
61	DE	E	42	Yok	1	NFE	Hipertansiyon
62	MÜ	E	56	Var	5	NFE	Osteoporoz
63	RD	E	65	Yok	5	S.pneumoniae	Yok
64	ST	K	87	Yok	4	NFE	Kalp yetmezliği
65	İM	E	83	Var	5	NFE	Hipertansiyon
66	AÇ	E	74	Var	5	M.catarrhalis	Hipertansiyon
67	AA	E	65	Var	5	H.parainfluenza	Yok
68	HK	E	61	Var	5	P.aeruginosa	DM Tip 2
69	FH	K	78	Var	5	P.aeruginosa	Bronşektazi
70	MY	E	59	Var	5	NFE	Yok
71	NG	E	67	Var	5	NFE	Romatizmal hast.
72	CŞ	E	73	Var	4	S.pneumoniae	Hipertansiyon
73	MÇ	E	61	Var	5	S.pneumoniae	Böbrek hastalığı
74	MG	E	50	Var	5	NFE	Yok
75	AA	E	52	Var	5	NFE	Hipertansiyon
76	NS	E	48	Var	5	NFE	Yok
77	ŞK	E	59	Yok	4	NFE	Yok
78	ŞA	E	62	Var	5	NFE	Hipertansiyon
79	MK	E	74	Var	4	NFE	Kalp hastalığı
80	RG	E	55	Var	5	S.pneumoniae	Hipertansiyon

81	FA	E	68	Var	5	NFE	DM Tip 2
82	ME	E	75	Var	4	NFE	Kalp hastalığı
83	CY	K	56	Yok	5	S.pneumoniae	Romatizmal hast.
84	ÖÜ	E	62	Var	3	NFE	Yok
85	MD	K	71	Yok	5	NFE	Hiperkolesterolemi
86	SÖ	E	62	Var	5	M.catarrhalis	Yok
87	KK	E	57	Var	5	M.catarrhalis	Yok
88	HA	K	65	Yok	4	NFE	Yok
89	DB	E	67	Var	5	H.influenza	Yok
90	İB	E	72	Var	4	NFE	Hiperkolesterolemi
91	RD	E	70	Var	5	P.aeruginosa	Kalp hastalığı
92	İG	E	57	Var	4	NFE	Hipertansiyon
93	MK	E	67	Var	5	M.catarrhalis	Yok
94	ME	K	78	Yok	3	NFE	DM Tip 2
95	SÖ	E	81	Var	5	S.pneumoniae	Hipertansiyon
96	MK	E	49	Var	5	NFE	Yok
97	HZ	E	67	Var	5	S.pneumoniae	Epilepsi
98	HB	E	77	Yok	5	NFE	Yok
99	EA	K	35	Var	5	NFE	Yok
100	MY	E	59	Var	5	S.pneumoniae	Yok
101	RS	E	68	Var	2	NFE	Yok
102	MA	E	63	Var	3	NFE	Kalp hastalığı
103	MS	E	54	Var	4	NFE	Yok
104	MY	E	78	Var	4	E.coli	DM Tip 2
105	HY	K	71	Yok	5	P.aeruginosa	Bronşektazi
106	KÇ	E	63	Var	5	M.catarrhalis	Yok
107	HB	E	60	Var	4	NFE	Hiperkolesterolemi
108	RY	E	67	Var	5	S.pneumoniae	Yok
109	HA	E	61	Var	5	H.influenza	Yok

110	MY	E	53	Var	5	NFE	Yok
111	NK	E	66	Var	5	H.influenza	Romatizmal hast.
112	KM	E	69	Var	5	P.aeruginosa	DM Tip 2
113	AU	E	57	Var	5	NFE	Hipertansiyon
114	CM	E	63	Yok	4	NFE	Yok
115	MC	E	62	Var	4	NFE	Hipertansiyon
116	AİK	E	54	Var	5	NFE	Hipertiroidi
117	AD	E	64	Yok	5	NFE	Akciğer kanseri
118	SB	E	69	Var	4	E.coli	Kalp hastalığı
119	EA	E	56	Var	5	NFE	Hipertansiyon
120	HS	E	70	Var	5	M.catarrhalis	Kalp hastalığı
121	İG	E	68	Yok	4	NFE	Hipertansiyon
122	HA	E	53	Var	4	NFE	Yok
123	FŞ	E	57	Var	5	M.catarrhalis	Yok
124	FA	E	59	Var	4	NFE	Yok

Toplam 124 hastanın yaşları 35-90 (ortalaması 63.94) arasında olup cinsiyet olarak 14'ü kadın (%11.3), 110'u erkek (%88.7) idi. Tablo 8'de cinsiyet dağılımının grafiği verilmiştir.

Tablo 8: Cinsiyet Dağılım Grafiği

Hastaların tümünde balgam miktarında artış mevcut iken, %14,5’unda ateş, %93,5’inde öksürük, %52,4’ünde nefes darlığı mevcuttu. Çalışmaya alınan kişilerin semptomlarının dağılımı tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Semptomların dağılımı

Semptomlar	Sayısı	%
Balgam miktarında artış	124	100
Öksürük	116	93.5
Ateş	18	14.5
Nefes darlığı	65	52.4

Tüm hastaların %74.5’i sigara kullanırken, %15.3’ü pasif içiciydi. Toplam 78 hastada hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, epilepsi, ürogenital sistem hastalığı, bronşektazi, romatizmal hastalık, osteoporoz, splenektomi ve kalp hastalığı gibi KOAH’a eşlik eden başka bir hastalık bulunuyordu (tablo 10).

Tablo 10: KOAH’a eşlik eden hastalıklar

Eşlik eden hastalık	Sayı
Kalp hastalığı	14
Hipertansiyon	31
Diabetes mellitus	10
Romatizmal hastalık	7
Ürogenital sistem hastalığı	5
Hiperkolesterolemi	4
Bronşiektazi	2
Epilepsi	1
Osteoporoz	1
Splenektomi	1
Malignite (akciğer kanseri)	1
Hepatit B taşıyıcılığı	1
Toplam	78

Murray ve Washington değerlendirmesine göre sınıflandırılan balgam sonuçları tablo 11’de gösterilmiştir. Bu sınıflamaya göre grub 4 ve 5’deki toplam 98 hastanın balgam örneklerinin kültürü yapıldı. Yapılan kültür sonucunda, 50 (%51) hastada 51 adet patojen olarak kabul edilen mikroorganizmalar izole edildi. (Tablo 12). Bir hastanın balgam kültüründe patojen olarak bilinen iki bakteri (*M.catarrhalis* ve *H.influenzae*) birlikte saptandı.

Tablo 11: Çalışmaya alınan hastaların balgam örneklerinin Murray ve Washington Sınıflamasına göre sonuçları

Grub 1	Grub 2	Grub 3	Grub 4	Grub 5
25 epitel 10 lökosit	25 epitel 10-25 lökosit	25 epitel 25 lökosit	10-25 epitel 25 lökosit	□ 10 epitel 25 lökosit
6	9	11	27	71

Tablo 12: Patojen bakterilerin dağılımı

Bakteri	Sayı	Yüzde (%)
<i>S.pneumoniae</i>	15	15.3
<i>M.catarrhalis</i>	10	10.2
<i>H.influenza</i>	6	6.1
<i>E.coli</i>	3	3.06
<i>K.pneumoniae</i>	3	3.06
<i>P.aeruginosa</i>	11	11.2
<i>H.parainfluenzae</i>	3	3.06

M.catarrhalis üreyen 10 hastanın demografik verileri ise özetle; altısında altta yatan herhangi bir hastalık yokken diğer dördünde hiperkolesterolemi, hipertansiyon, kalp hastalığı ve prostat hastalığı mevcuttu. Birinde ateş, dördünde nefes darlığı olup, hepsi sigara kullanan hastalar idi.

İzole edilen on *M.catarrhalis* suşunun dokuzunda beta laktamaz (%90) pozitif, birinde (%10) negatif olarak bulundu. Beta laktamaz sonuçları tablo 13' de gösterilmiştir. *M.catarrhalis* suşlarının dilüsyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık sonuçları tablo 14' de verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, önemli bir morbidite ve mortaliteye neden olmasının yanı sıra yaşam kalitesinde de azalmaya neden olmaktadır. Hastalıktaki akut alevlenmeler ve solunum yetmezliği gelişimi hastaneye başvuruları artırmakta ve sağlık maliyetini yükseltmektedir (2).

KOAH; progresif, kronik seyirli ve akut alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Yılda 1-4 kez görülen akut alevlenme; dispne artışı, öksürük ve balgamın pürülan hale gelmesi ve miktarının artması ile karakterizedir (2). Alevlenme dönemlerinin bir kısmında hastalık ‘hafif’ olup ayaktan tedavi edilebilirken, ‘orta’ ve ‘şiddetli’ atakta ise hayati tehlike ve komplikasyonlara yol açması nedeniyle hastanede yatırılarak tedavi gerekmektedir (1). Stabil dönemdeki KOAH’ta alevlenmeye neden olan en önemli faktör bakteriyel ve viral enfeksiyonlardır (2, 3, 26, 27).

Trakeobronşiyal ağaçta kolonize olan bakteriler mukus üretimini stimüle eder, epitelyal hücreleri hasarlandırır ve immün sistem hücre fonksiyonlarını bozar. Bakteriyel proteazlar lokal immunglobinleri hasarlandırarak inflamatuvar hücreleri bu bölgeye toplar. Proteazlar ve toksik oksijen radikalleri epitelyal tabaka hasarını daha da artırır. Böylece kısır bir döngü meydana gelir (34). Hastaların stabil durumlarında ve akut atak sırasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda elde edilen bakteriler arasında pek bir fark olmadığı, fakat akut atak sırasında daha fazla miktarda üremenin olduğu ve oranın % 25’ten % 51,7’ye çıktığı gösterilmiştir (71, 72, 73).

KOAH alevlenmelerinde bakteriyel etkenler %40-50 (en sık *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*), viruslar %30 (Rhinovirus, influenza virus, parainfluenza virus ve coronavirus), atipik bakteriler %5-10 (*M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae*) oranında sorumludur (2, 24, 26, 27). Ağır şiddette, sık hastaneye yatırılanlarda, sık antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda ve bronşektazinin eşlik ettiği KOAH’lı hastalarda *E.coli* ve *P.aeruginosa* gibi gram negatif bakteriler de alevlenmeye neden olabilmektedir (2, 24, 27).

Bakteriyel flora ve hava yolu inflamasyonundaki artışı göstermede halen en çok önerilen yöntem balgamın gram boyamasıdır (32). Binden fazla Gram yaymasının incelendiği bir çalışmada stabil KOAH'lı hastaların balgam gram incelemesinde her immersiyon alanında 2'den az bakteri bulunduğ, buna karşılık bakteriyel nedenli alevlenmelerde her immersiyon alanında *H.influenzae* (*H. Influenzae*) için 12, *S. pneumoniae* için 8, *Moraxella catarrhalis* (*M.catarrhalis*) için 18 bakterinin bulunduğu bildirilmiştir (74). Günümüzde, sonuçları dikkatli bir şekilde değerlendirilmek koşulu ile orta-şiddetli alevlenmelerde bu incelemenin yapılması önerilmektedir (32). Rutin balgam kültürlerinin yapılması ise önerilmemektedir. Çünkü bu inceleme Gram yayması ile karşılaştırıldığında daha az yararlı ve genellikle de aldatıcıdır.

Yapılan çalışmalarda kültür sonuçları, klinik göstergeler ve gram yayma sonuçları ile iyi bir ilişki gösterilememiştir. Balgam kültürü; balgamın gram yaymasında gram negatif basiller veya stafilokok benzeri bakteriler yaygın olarak izlendiğinde, daha önce antibiyotik kullanım öyküsü varlığında, şiddetli KOAH veya pnömoni kuşkusunun varlığında yapılması önerilmektedir (32).

M.catarrhalis ile oluşan KOAH alevlenmelerindeki klinik bulgular, diğer alevlenme nedenleri ile gelişen duruma benzer şekildedir. Öksürük şiddetinde artış, balgamın pürülan karakter alması, nefes darlığı ve hastalığın şiddetine göre çeşitli sistemik semptomlar ateş, taşikardi, halsizlik, siyanoz ile birlikte meydana gelir (24).

Moraxella catarrhalis; uzun süre boğaz kommensali olarak kabul edilen fakat 1980'lerin başından itibaren önemli bir insan patojeni olduğu anlaşılan gram negatif diplokok bir mikroorganizmadır (40). *M.catarrhalis*'e bağlı olarak oluşan alt solunum yolu infeksiyonları daha çok kış aylarında oluşmaktadır ve bu da KOAH alevlenmelerinin en fazla kış döneminde görülmesinden kaynaklanabilir. Bu bakteri ile oluşan pnömoni hastaların çoğunluğunda; KOAH, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, alkolizm, kanser ve serebrovasküler hastalık gibi altta yatan bir hastalık söz konusudur. Bu etkenle oluşan alevlenmeler sonucunda KOAH'ın mortalite ve morbiditesi artar (40, 60).

Bu çalışmamıza KOAH akut alevlenme ile başvuran toplam 124 hasta kabul edildi. Bu hastaların 14'ü kadın 110'u erkek cinsiyetten oluşuyordu. Balgam incelemeleri sonucunda Murray Washington sınıflamasına göre grup 4 ve 5 olan 98 hastanın balgam kültürleri yapıldı. Kültürleri yapılan hastaların 50'sinde (%51) solunum yolları için patojen olarak kabul edilen mikroorganizmalar saptandı. Bu mikroorganizmalar sıklık sırasına göre *S.pneumoniae* %15.3, *M.catarrhalis* %10.2, *P.aeruginosa* %11.2, *H.influenzae* %6.1, *E.coli* %3.06, *K.pneumoniae* %3.06, *H.parainfluenzae* %3.06 olarak bulundu.

KOAH alevlenmesi olan hastalarda bakteriyel etkenlerin dağılımı ile ilgili dünyada ve ülkemizde oldukça çok sayıda çalışma yapılmış olup bu çalışmalarda *M.catarrhalis* etken olarak %7 ve %31,4 arasında saptanmıştır (28, 75, 76). Bazı yazarların 1977-1986 yılları arasındaki 10 yıllık çalışmalarında alt solunum yollarında infeksiyon etkeni olarak *M.catarrhalis* insidansının %5'ten %26'ya artış gösterdiğine dikkat çekmişlerdir (77). Ninane ve arkadaşları, Belçika'da yaptıkları bir çalışmada, KOAH akut alevlenmelerinde *M.catarrhalis*'i, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*'den sonra en yaygın üçüncü ajan olarak bulmuşlardır (78). Sarubbi ve arkadaşları ise Ocak 1986-Haziran 1989 arasındaki periyotta yaptıkları çalışmada major respiratuar patojenler arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde *M.catarrhalis*'i ikinci sıklıkta görülen en yaygın ajan olarak bildirmişlerdir (79). McLead ve arkadaşları 1983 Kasım ve 1984 Nisan arasında KOAH olan 63 hastada yaptıkları çalışmada, *M.catarrhalis*'in özellikle kış aylarında KOAH akut alevlenmelerinde önemli patojen hale geldiği sonucuna varmışlardır (80). 1990 yılında Fagon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada *S.pneumoniae* %16, *H.influenzae* %14, *M.catarrhalis* %7 oranında bulunmuştur (81). Miravitlles'in 1999 yılında yaptığı bir başka çalışmada *H.influenzae* %22, *S.pneumoniae* %10, *M.catarrhalis* %9 oranında izole edilmiştir (82). Larsen'in 2009 yılında Danimarka'da 118 KOAH alevlenmesi olan hastalarda yaptıkları çalışmasında bizim çalışmamıza benzer sırayla *S.pneumoniae*'den sonra saptanan patojenler arasında ikinci sıklıkta *M.catarrhalis* izole edilmiştir (83).

Ülkemizde de KOAH alevlenmesindeki etken sıklığı konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış olup etken patojenleri izole etme oranları bizim çalışmamıza benzer şekilde bulunmuştur. Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde 1991-1993 yılları arasında, %26'sı KOAH'lı olan 200 hastanın balgam örneklerinde *M.catarrhalis* insidans'ı %10.2 bulunmuştur (84). Özkan ve arkadaşlarının 1996 yılında Ege Üniversitesinde yapmış oldukları bir çalışmada *M.catarrhalis* %13 oranında tespit edilmiştir (85). İstanbul'da 1996 yılında Karadağ'ın KOAH ve akciğer kanseri olan hastalarda yaptığı çalışmasında *S.pneumoniae* %42, *M.catarrhalis* %20, *H.influenzae* %10 sıklığında bulunmuştur (86). Dokuz Eylül Tıp Fakültesinde 1999 yılında Mehr ve arkadaşlarının KOAH hastalarında *M.catarrhalis* sıklığını araştırdıkları çalışmalarında Moraxella izolasyonunu %12 olarak saptamışlardır (87). 2000 yılında Ünel ve arkadaşlarının 100 KOAH alevlenmesi olan hastaların balgamlarını inceledikleri çalışmalarında *S.pneumoniae* %6, *H.influenzae* %14 ve *M.catarrhalis*'i %12 oranında izole etmişlerdir (88). İzmir'de 2000 yılında Güneş ve arkadaşlarının alt solunum yolu enfeksiyonu olan toplam 365 balgam ve bronş aspirasyon materyalini inceledikleri çalışmalarında *S.pneumoniae* %7, *H.influenzae* %16, *M.catarrhalis* %12 oranında bulunmuştur (89). Memikoğlu 2000 yılında 85 KOAH akut alevlenmesi olan hastaların balgam kültürlerini incelediği çalışmasında *S.pneumoniae* %16.5, *M.catarrhalis* %9.4, *H.influenzae* %5.8 olarak bulmuştur (90). 2004 yılında Tuksavul ve arkadaşlarının İzmir'de yaptıkları bir çalışmada, KOAH alevlenmesi düşünülen 32 hastada steril fırça yöntemiyle aldıkları örneklerde *S.pneumoniae* %36, *H.influenzae* %27 ve *M.catarrhalis* %9 olarak saptanmıştır (91).

Bizim çalışmamızda değerlendirmeye alınan 98 balgam örneğinin 15'inde (%15.3) *S.pneumoniae*, 10'unda (%10.2) *M.catarrhalis*, altısında (%6.1) *H.influenzae* izole edildi. Literatürdeki diğer araştırmalar ile karşılaştırdığımızda *S.pneumoniae* ve *M.catarrhalis* izolasyon oranlarımız bu çalışmalar ile uyumlu iken *H.influenzae* izolasyon oranımız düşük olarak bulunmuştur. Bu farklılık; mevsimsel özelliklerden, epideminin olup olmamasından kaynaklanabileceği gibi, akut alevlenmenin diğer enfeksiyöz nedenlerinden olan virusler, atipik bakteriler gibi etkenlerden de kaynaklanabileceği şeklinde yorum getirebiliriz.

Şiddetli KOAH ataklarında, sık hospitalize edilenlerde ve/veya sık antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda ve bronşektazi varlığında *E.coli* ve *P.aeruginosa* gibi gram negatif basiller de balgamdan izole edilebilmektedir (33, 43). Bu durum akut alevlenme sırasında antibiyotik kullanımını da beraberinde getirmektedir. Bizim çalışmamızda da çoğunluğu *P.aeruginosa* olmak üzere gram negatif basiller izole edilmiştir. Sıklık sırasına göre bu basiller *P.aeruginosa* (%11.2), *E.coli* (%3.06), *K.pneumoniae* (%3.06) ve *H.parainfluenzae* (%3.06)'dır. Gram negatif bakteri üreyen hastalarımızda KOAH ile birlikte bronşektazi, diabetes mellitus, böbrek hastalığı gibi başka bir hastalık birlikteliği bulunuyordu.

Diğer noninfeksiyöz sebeplerden olan hava kirliliği de, bölgemizde yoğun oranda görülmesinden dolayı alevlenme nedeni olabilir. Ayrıca *M.catarrhalis*'e bağlı solunum yolu infeksiyonlarının mevsimsel özellik gösterip, kış ve erken bahar periyodunda görülüyor olması, bizim de çalışmamızı bu döneme uyan aylar arasında yapmamız, *M.catarrhalis* insidansını *H.influenzae*'den daha yüksek bulmamıza sebep olmuş olabilir.

M.catarrhalis'in KOAH hastalarında oluşturduğu inflamasyonun mekanizmaları ve virulans faktörleri ile ilgili çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. IL-8 hava yolu inflamasyonunda ana rol oynayan bir mediatördür. *M.catarrhalis* solunum sistemi epitel hücrelerinden IL-8'in salınımını ve transkripsiyonunu tetikleyerek inflamasyonu başlatır. IL-8 ile birlikte inflamasyonda önemli rol oynayan diğer mediatörler TNF-alfa ve nötrofil elastaz olup *M.catarrhalis* ile oluşan infeksiyonlarda düzeyleri artmaktadır (39). Son zamanlarda üzerinde durulan ve aşı çalışmalarında da önem kazanan diğer bir protein Hag adıyla anılan, yapışmada kilit rolü olduğu gösterilen bir proteindir. Hag proteini, multifonksiyonel bir protein olup, solunum sistemi epitel hücrelerine bakterinin yapışmasında görev alır. Alevlenme geçirmiş ve iyileşmiş KOAH'lı hastalarda bu proteine karşı mukozal ve sistemik antikorlar saptanmıştır. Bu nedenle *M.catarrhalis*'in yüzey proteinleri aşı geliştirilmesi amacıyla potansiyel önem taşımakta ve araştırmalar devam etmektedir (92, 93, 94).

Toplumlarda *M.catarrhalis* insidansı giderek artarken, beta-laktamaz üreten suşların oranı da hızla artış göstermektedir. *M.catarrhalis*'deki beta laktamaz enzim sentezi kromozom kontrolünde yapılmaktadır. Bu enzimin varlığında ampisilin, amoksisilin gibi beta laktam antibiyotikler hızla hidrolize olur. Beta laktamaz üretimi sadece bakteriyi korumaz, aynı zamanda *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* gibi ciddi solunum yolu patojenleriyle olan infeksiyonların penisilinle olan tedavisini de inaktive etmektedir. Bu durum *M.catarrhalis*'in doğrudan olmayan patojenitesi olarak adlandırılmaktadır. Bu da balgam kültürlerinde mutlaka *M.catarrhalis*'in rapor edilmesinin önemini göstermektedir (40).

Beta laktamaz enzimi üreten *M.catarrhalis* suşların oranı son yıllarda nerdeyse %100'e yakın bir sıklıkta saptanmaktadır. Wallace ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda ilk olarak 1976 yılında beta laktamaz pozitif suş izole edildiği bildirilmiştir (55). Nicotra ve arkadaşlarının 1986 yılında yapmış oldukları çalışmada 52 suşun 38'inin (%53) beta laktamaz oluşturduğu saptanmıştır (95). 1980'lerin sonuna doğru klinik suşların %80'den fazlası ürettikleri yapısal beta laktamaz nedeniyle penisilin, ampisilin ve amoksisiline dirençli hale gelmişlerdir (56, 57). Luman ve arkadaşları 1986 yılında beta laktamaz aktivitesini %74 olarak saptamışlardır (96). 1980 itibariyle Amerika'daki *M.catarrhalis* suşlarının %75'i beta-laktamaz üretmekteyken, 1990 yılında bu oran %80'nin üzerine çıkmıştır. Avustralya, Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmalarda ise suşların %90'ından fazlasının beta-laktamaz ürettiği tespit edilmiştir (40). 1991 yılında Ejlertsen ve arkadaşlarının Danimarka'da yaptığı çalışmada *M.catarrhalis*'in beta laktamaz aktivitesini %80.1 oranında saptamışlardır (97). 1992 yılında Barreiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise beta laktamaz aktivitesi %62 olarak bulunmuştur (98). Fung ve arkadaşlarının 1994'de yaptığı çalışmasında ise beta laktamaz aktivitesi %90.8 olarak daha yüksek bir oranda tespit edilmiştir (58). 1995 yılında 124'ü balgam örneği olan 135 *M.catarrhalis*'in incelendiği bir başka çalışmada beta laktamaz pozitifliği %98.5 oranında bulunmuştur (99). Doern ve arkadaşları 1996 yılında, 30 merkezden topladıkları 723 *M.catarrhalis*'in beta laktamaz yapımını % 95.3 olarak saptamışlardır (65). 2002 yılında Hoban ve arkadaşlarının 1131 *M.catarrhalis* suşunda yaptıkları çalışmalarında beta

laktamaz pozitifliğini önceki çalışmalar ile benzer şekilde %92 olarak belirtmişlerdir (100). Fransa'da Khemiri ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında çocuk hastaların çeşitli örneklerinden elde ettikleri 80 *M.catarrhalis* suşunda beta laktamaz varlığını %95 olarak bulmuşlardır (101). Yurt dışında yapılmış birçok benzer çalışmada son on yılda beta laktamaz pozitifliği %90 üzerinde bulunmuştur (40). En son 2010 yılında Khan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *M.catarrhalis*'in BRO-1 beta laktamaz oranı %91, BRO-2 beta laktamaz oranı %4 olarak saptanmıştır (102).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da beta laktamaz pozitifliğinin giderek artmış olduğunu görmekteyiz. 1995 yılında Koç ve arkadaşları 15 *M.catarrhalis* suşunun 11'inde beta laktamaz pozitifliği (%73.3) bulmuşlardır (84). 1999 yılında Mehr ve arkadaşları dokuz beta laktamaz pozitifliğinden sekizinde BRO-1, birinde BRO-2 paterni taşıdığını saptamışlardır (87). 2000 yılında Ünel ve arkadaşlarının çalışmasında beta laktamaz pozitifliği %92 olarak bulunmuştur (88). Gür ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanmış olan çalışmalarında 179 suşun 145 (%81)'ini beta-laktamaz pozitif olarak bulduklarını bildirmişlerdir (56). Benzer şekilde Özerol ve arkadaşlarının Malatya'da sağlıklı kişilerin nazofarinkslerinden izole ettikleri *M.catarrhalis*'lerde beta laktamaz pozitifliğini %81.8 oranında bulmuşlardır (103). 2003 yılında Zarakolu ve arkadaşları solunum yolu örneklerinden izole ettikleri *M.catarrhalis*'de beta laktamaz pozitifliğini %80 üzerinde tespit etmişlerdir (104). Küçükbaşmacı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da önceki çalışmalar ile aynı oranlarda (%80) beta laktamaz pozitifliği bulunmuştur (57). Köseoğlu ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir başka çalışmada beta laktamaz oranı %90.6 olarak tespit edilmiş, bunun da %75.0'ı BRO-1, %15.6'sı BRO-2 enzimi olarak saptanmıştır (105). 2006 yılında Gazi ve arkadaşları Manisa'da yaptıkları bir çalışmada *M.catarrhalis*'de beta laktamaz oranını %82.5 olarak bulmuşlardır (106). Eşel ve arkadaşlarının 2007 yılında Kayseri'de yaptıkları bir çalışmasında 90 *M.catarrhalis* izolatının %90'ında beta laktamaz pozitifliği ve bunların da %78'i BRO-1, %12'si BRO-2 olarak saptanmıştır (107). İstanbul Üniversitesinde 2007 yılında Özdemir, 50 *M.catarrhalis* suşu üzerinde yaptığı çalışmasında beta laktamaz oranını %94 olarak (%87.2'si BRO-1, %12.8'i BRO-2) tespit etmiştir (108). 2009 yılında

Gönüllü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 54 *M.catarrhalis* suşunda beta laktamaz oranını % 88.9 olarak bulmuşlardır (109). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak 10 suşun dokuzunda (%90) beta laktamaz aktivitesi pozitif olarak saptanmıştır. Beta-laktamaz salgılayan suşların yaklaşık olarak %90'ı BRO-1, %10'u ise BRO-2 tipi enzimleri sentezlemektedir (40, 110). Bu iki enzim aynı kromozom üzerinde yer alır ve aralarında sadece beş baz farklıdır. BRO enzimleri izoelektrik odaklama (İEF) yöntemiyle ayırt edilebilmekte olup laboratuvar şartlarımızın olmaması nedeniyle suşlarımız için bu ayrımı yapamadık. *M.catarrhalis*'in antibiyotik direncinden en sık olarak BRO-1 enzimi sorumludur (110). Bu enzimler penisilin, ampisilin ve amoksisiline direnç oluşturmaktadır, ancak beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır; ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı bu enzimlerin aktivitesinin düşük olması nedeniyle direnç görülmemektedir (111).

M.catarrhalis ile ilgili dünyada ve ülkemizde günümüze dek yapılan antibiyotik duyarlılık çalışmalarında çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Suşlar genelde rifampisin, gentamisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve eritromisin gibi beta-laktam olmayan antibiyotiklere karşı duyarlıdır (65, 66, 67). Çok merkezli bir araştırma sonuçlarına göre *M.catarrhalis*'in beta-laktamlar dışındaki antibiyotiklere karşı duyarlılığında son beş yıldır önemli bir değişiklik gözlemlenmemektedir (64). Yine de henüz çok yüksek oranlarda olmamakla birlikte beta laktam dışı antibiyotiklere de direnç saptanmaya başlanmıştır (112).

Son zamanlarda aminoglikozitlere karşı direnç gözlenmiştir. İspanya'da yapılan bir çalışmada suşların %17'sinde streptomisine karşı direnç saptanmıştır (113).

Yapılan çalışmalarda *M.catarrhalis*'in siprofloksasine karşı yüksek oranda duyarlı olduğu tespit edilmiştir (96, 114). Bugüne kadar tek bir kökende siprofloksasine yüksek düzeyde direnç bildirilmiştir (115).

2006 yılında Estonya'da yapılan bir çalışmada *M.catarrhalis*'de klaritromisin direnci %12, trimetoprim-sulfometaksazol direnci %12 olarak saptanmış, ciprofloksasine karşı direnç saptanmamıştır (116). Khemiri ve arkadaşları, 2008 yılında yaptıkları çalışmada %3.75 eritromisin direnci, %1.25

tetrasiklin direnci, %12.5 trimetoprim-sulfometaksazol direnci saptamışlar, kloramfenikol, rifampisin ve ciprofloksasine karşı hiç direnç bulmamışlardır (101).

Trimetoprim-sulfametaksazol kombinasyonuna da artan sıklıkta direnç bildirilmeye başlanmıştır. DiGiovanni ve arkadaşları 1982-1985 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada kökenlerin %3-4'ünü trimetoprim-sulfametaksazol'e dirençli olarak bulmuşlardır (117). Nicotra ve arkadaşlarının 1986'da yaptığı çalışmalarında beta laktamaz pozitif (%73) bulduğu suşların hepsinde penisilin ve ampisilini dirençli, eritromisin, tetrasiklin ve trimetoprim-sulfometaksazolü duyarlı olarak bulmuşlardır (95). Luman ve arkadaşları beta laktamaz pozitif suşlarda kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, trimetoprim-sulfometaksazol, moksolaktam ve sefotaksime direnç bulamazken, sefalotine %0.6, ampisiline %97.1 oranında direnç tespit etmişlerdir (96). 1992 yılında Barreiro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada penisilin direnci %20, ampisilin direnci %20, trimetoprim-sulfometaksazol direnci %16 olarak bulunurken, ikinci kuşak sefalosporinler, tetrasiklin ve amoksisilin-klavulonik asid'e direnç bulunmamıştır (98). Fung ve arkadaşlarının 1992 de yaptığı çalışmasında tetrasiklin ve kloramfenikol direnci saptanmamış, sulfametaksazole %27, eritromisine %2 oranında direnç bildirilmiştir (118). Tetrasiklin direncinde giderek artış saptanmakta olup Çin'de yapılan bir araştırmada kökenlerin %43'ünde tetrasiklin direnci bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda da trimetoprim-sulfometaksazol direnci literatür ile benzer oranda (%10) saptandı. Fakat tetrasikline karşı direnç görülmedi.

Ülkemizde de *M.catarrhalis*'in antibiyotik duyarlılıkları ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Güriz ve arkadaşlarının 1995 yılında Osmangazi Üniversitesinde yaptıkları çalışmalarında 15 suşun 11'inde penisilin ve ampisilin direnci bulurken, eritromisine karşı iki izolatta direnç saptamışlardır. Amoksisilin-klavulonik asit, sefotaksim, sefoksitin, ampisilin-sulbaktam, klaritromisin ve ofloksasine karşı direnç görülmemiştir (119). Mehr ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmasında beta laktamaz pozitif dokuz suşta penisilin ve ampisilin dirençli, amoksisilin-klavulonat, ampisilin-

sulbaktam, ciprofloksasin, trimetoprim-sulfometaksazol, eritromisin, sefaklor ve sefotaksimi duyarlı olarak saptamışlardır. Beta laktamaz negatif olan iki suşta ise hiçbir antibiyotiğe direnç tespit edilmemiştir (87). Memikoğlu'nun 2000 yılında yaptığı çalışmasında izole ettiği sekiz suşun ikisinde trimetoprim-sulfometaksazol, birinde tetrasiklin ve yine birinde eritromisin direnci bulunmuştur (90). Güneş ve arkadaşları 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında ampisilin direncini %58 olarak belirtmişlerdir. Çalışmalarında ilginç bir şekilde trimetoprim-sülfametoksazole karşı %87.5 oranında yüksek bir direnç saptanmıştır. Ampisilin-sulbaktam ve seftriakson ise suşlar üzerinde oldukça etkili bulunmuştur (89). Ülkemizde Gür ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanmış olan çalışmalarında tüm kökenler ampisilin-sulbaktama, sefotaksime ve kloramfenikole duyarlı bulunmuş ancak suşların 33'ünde (%18.4) trimetoprim-sulfometaksazole karşı direnç saptanmıştır (56). Gazi ve arkadaşlarının 2006 yılında *M. catarrhalis* suşlarında antibiyotik duyarlılığını inceledikleri çalışmalarında, %7.5 trimetoprim-sulfometaksazol, %2.5 eritromisin ve azitromisin direnci saptamışlardır (106). 2007 yılında Eşel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm izolatların amoksisilin-klavulonat, sefuroksim ve levofloksasine duyarlı, klaritromisine %1.1, tetrasikline %2.2, trimetoprim-sulfometaksazole %1.1 oranında dirençli olduğu bulunmuştur (107). 2009 yılında Gönüllü ve arkadaşlarının florokinolonlar ve tigesiklin ile yaptıkları çalışmalarında, hiçbir *M. catarrhalis* suşunda direnç saptamamışlardır (109). Bizim çalışmamızda da izole ettiğimiz suşların antibiyotik duyarlılık sonuçları hem ülkemizdeki hem de dünyadaki literatürler ile uyumlu şekilde bulunmuştur. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarımızda bir suşta trimetoprim-sulfometaksazol direnci (%10) saptanmışken, eritromisin, tetrasiklin, ciprofloksasin, sefuroksim ve seftriaksona karşı direnç görülmemiştir.

Sonuç olarak KOAH olan hastalar genellikle kış mevsiminde olmak üzere yılda ortalama 1-4 kez arasında akut atak geçirirler. Kış mevsiminde geçirilen viral enfeksiyon ya da hava kirliliğinin önceden var olan kronik enflamasyonu alevlendirmesi sonucunda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. KOAH'ın enfeksiyöz alevlenmelerinin yaklaşık 1/3 ünden viral etkenler sorumlu iken *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* gibi atipik bakteriler de %1-10 sıklıkta görülür (27, 43). Yaklaşık olarak %50 oranında da

alevlenmelerden gram pozitif ve negatif bakteriler sorumludur. Bunlar arasında da “çekirdek patojen” olarak adlandırılan *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* en sık rastlanılan bakterilerdir. Şiddetli KOAH ataklarında, sık hospitalize edilenlerde ve/veya sık antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda ve bronşektazi varlığında *E.coli* ve *P.aeruginosa* gibi gram negatif basiller de balgamdan izole edilebilmektedir (33, 43). Bu durum akut alevlenme sırasında antibiyotik kullanımını da beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmalarda antibiyotik kullanımının alevlenme nüksünü anlamlı düzeyde azalttığı görülmüştür (120). *M.catarrhalis*’te son yıllarda %90 üzerinde beta laktamaz üretimi saptanması nedeniyle bu suşla olan KOAH alevlenmelerinde ampisilin ve amoksisilin tercih edilmemelidir. Beta laktam-beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler, makrolitler ve kinolonlar tedavide kullanılabilir.

Bizim çalışmamızda da ampisilin ve trimetoprim-sulfometaksazol dışındaki ajanlara direnç saptanmadığı için bölgemizde bu etken ile oluşan KOAH alevlenmelerinin antibiyotik seçiminde diğer duyarlı olan antibiyotikler tercih edilebilir. Bu nedenle *M.catarrhalis* izolasyon sıklığının ve antibakteriyel direnç oranlarının periyodik olarak belirlenmesi, epidemiyolojik açıdan veri toplanması, klinisyenlerin ampirik antibiyotik tedavisi vermeleri gerektiğinde en uygun yaklaşımı belirleyebilmeleri açısından faydalı olacaktır. Kullanılan antimikrobiyal ilaçlara dirençli mikroorganizmaları bulunduran yüksek riskli bölgeler tespit edilmeli ve uygun olan ilaçlarla tedavi edilmelidirler. Yapılacak bölgesel çalışmalar ve direnç haritaları ile hastalarda etkili bir tedavi rejimi, hastane giderlerinde ve sağlık harcamalarında azalmaya sebep olacağı düşünülmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi ile İzzet Baysal Devlet Hastanesi Göğüs hastalıkları ve Tüberküloz polikliniklerine KOAH alevlenmesi ile başvuran 124 hasta ile yapıldı.

- 1) Çalışmaya alınan hastaların yaşları 35-90 arasında olup ortalaması 65.59 olarak tespit edildi.
- 2) Çalışmaya 14 bayan, 110 erkek hasta dahil edildi.
- 3) KOAH alevlenme tanısı Göğüs Hastalıkları uzmanı tarafından belirlendikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların balgam örnekleri uygun şartlarda alınarak incelendi.
- 4) Balgam örnekleri *M.catarrhalis* izolasyonu amacıyla preparat boyaması ve kültür açısından işleme tabi tutuldu.
- 5) Çalışmaya alınan 124 hastanın 98'inin balgamı kültür için kaliteli bulunarak ekimi yapıldı.
- 6) Toplam 50 hastada KOAH alevlenmesinde patojen kabul edilen mikroorganizmalar üredi.
- 7) Hastaların 10'unda *M.catarrhalis* izole edildi.
- 8) İzole edilen *M.catarrhalis*'lerin antibiyotik duyarlılığı ve beta laktamaz üretimi bilinen yöntemlerle yapıldı.
- 9) *M.catarrhalis*'in antibiyogram sonuçlarında ampisilin ve trimetoprim-sulfometaksazol dışında direnç görülmedi.
- 10) *M.catarrhalis*'in beta laktamaz oranı %90 olarak saptandı.
- 11) Çalışmamız; KOAH alevlenmesinde önemli yeri olan *M.catarrhalis*'in bölgemizdeki sıklığını, antibiyotik duyarlılığını ve beta laktamaz üretme oranını ortaya koymak amacıyla planlandı.
- 12) Bu çalışmanın bölgemiz verilerini oluşturarak karşılaştığımız KOAH akut alevlenmelerinde, antibiyotik seçiminde yol gösterici olduğuna inanmaktayız.

7. KAYNAKLAR

1. Celi BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2008 www.goldcopd.com.
3. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 1-25.
4. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–1881.
5. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–532.
6. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9: 458–465.
7. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey, 2006.
8. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
9. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. Umut S, Yıldırım Y (ed). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Torax Kitapları, İstanbul 2005; 10-27.
10. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005; 118: 1364-72.
11. Samurkasoglu B. KOAH, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Saryal SB, Acıcan T (editors): *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 9-20.
12. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). *Swiss*

Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1222-1228.

13. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. Environ Res 1994; 65: 161-171.

14. Kocabaş A. KOAH Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Umut S, Erdinç E (editors). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, Toraks kitapları, Galenos Yayıncılık, Sayı 6, 2008; 10-22.

15. Ucan ES, Kocabaş A. Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi, Cilt 1 Ek 2, 2000.

16. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. Chest 2000; 117: 286-291.

17. Öz B. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Fizyopatolojisi. Umut S, Erdinç E (editors). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks kitapları, Galenos Yayıncılık, Sayı 6, 2008; 23-35.

18. Yıldırım N. Kronik obstruktif akciğer hastalığı patogenezi. Umut S, Erdinç E (editors). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks kitapları, Galenos Yayıncılık, Sayı 6, 2008; 36-59.

19. Hansel TT, Barnes PJ. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. 2004: 1-290.

20. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1256-1276.

21. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. Thorax 1990; 45: 579-585.

22. Saryal SB. Kronik obstruktif akciğer hastalığı fizyopatolojisi. Umut S, Erdinç E (editors). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks kitapları, Galenos Yayıncılık, Sayı 6, 2008; 60-72.

23. Rodriguez RR, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998; 7: 107-126.

24. Kaya A. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Atak ve Tedavisi. Umut S, Erdiç E (editors). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks kitapları, Galenos Yayıncılık, Sayı 6, 2008; 193-205.
25. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
26. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, ve ark. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114-1121.
27. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380-385.
28. Kartal ED. KOAH Akut Atağında İnfeksiyöz Etkenler. Güncel akciğer hastalıkları serisi 2004 bilimsel tıp yayınevi, Ankara.
29. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Med* 1999; 160: 349-353.
30. Karnak D, Bengisun S, Beder S, Kayacan O. Chlamydia pneumoniae infection and acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2001; 95: 811-816.
31. Seemungal T, Harper-Qwen R, Bhowmik A et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-1623.
32. Kocabaş A. KOAH'ta İnfeksiyonun Rolü. Solunum sistemi infeksiyonları kitabı, Toraks kitapları, Galenos Yayıncılık, 2001; 377-410.
33. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960.
34. Stockley RA. Lung infections. Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection. *Thorax* 1998; 53: 58-62.
35. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 262-267.
36. Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-1548.

37. Lieberman D, Ben Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. Chlamydomydia pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis of 250 hospitalizations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 698-704.
38. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 115-120.
39. Parameswaran GI, Wrona CT, Murphy TF, Sethi S. Moraxella catarrhalis acquisition, airway inflammation and protease-antiprotease balance in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Infect Dis 2009; 9: 178.
40. Verduin CM, Hol C, Fleer A, Dijk H, Belkum A. Moraxella catarrhalis: From emerging to established pathogen. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 125-144.
41. Verghese A, Berk SL. Moraxella (Branhamella) catarrhalis. Infect Dis Clin North Am 1991; 5: 523-538.
42. Murphy TF. Studies of the outer membrane proteins of Branhamella catarrhalis. Am J Med 1990; 88: 41-45.
43. Knapp JS, Rice RJ. Neisseriae and Branhamella. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, (ed). Manual of Clinical Microbiology 9th . Washington 2009; 1: 774-775.
44. Tanyel E, Taşdelen N, Esen S, et al. A rare case of endocarditis due to Moraxella catarrhalis in an immunocompetent patient. Mikrobiyol Bul 2009; 43: 667-670.
45. Delialioğlu N, Kuyucu N, Unal B, Özturhan H, Emekdas G. Moraxella (Branhamella) catarrhalis bacteremia in an immunocompetent children. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2008; 38: 147-149.
46. Ahmad F, Young H, McLeod DT, Croughan MJ, Calder MA. Characterisation of Branhamella catarrhalis and differentiation from Neisseria species in a diagnostic laboratory. J Clin Pathol 1987; 40: 1369-1373.
47. Koç AN. Çeşitli klinik örneklerden Moraxella catarrhalis'in izolasyonu ve identifikasyonu. Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 1993.
48. Ainsworth SM, Nagy SB, Morgan LA, Miller GR, Perry JL. Interpretation of gram-stained sputa containing Moraxella (Branhamella) catarrhalis. J Clin Microbiol 1990; 28: 2559-2560.

49. Fazlı ŞA. Neisseriae ve Branhamella. Ustaçelebi Ş (editors). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 371-386.
50. Çetin Ö: Üst solunum yollarından izole edilen Staphylococcus ve Moraxella izolatlarının beta-laktamaz aktiviteleri ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanması. Yüksek lisans tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, 2006.
51. Dealler SF, Abbott M, Croughan MJ, Hawkey PM. Identification of Branhamella catarrhalis in 2,5 min with an indoxyl butyrate strip test. J Clin Microbiol 1989; 27: 1390-1391.
52. Weiner M, Penha PD. Evaluation of Bacto TB hydrolysis reagent (Tween 80) for the identification of Branhamella catarrhalis. J Clin Microbiol 1990; 28: 126-127.
53. Vaneechoutte M, Verschraegen G, Claeys G, Abeele AM. Selective medium for Branhamella catarrhalis with acetazolamide as a specific inhibitor of Neisseria spp. J Clin Microbiol 1988; 26: 2544-2548.
54. Jetter M, Heiniger N, Spaniol V et al. Outer membrane porin M35 of Moraxella catarrhalis mediates susceptibility to aminopenicillins. BMC Microbiology 2009; 9: 188.
55. Wallace RJ, Steingrube VA, Nash DR, et al. BRO beta-lactamases of Branhamella catarrhalis and Moraxella subgenus Moraxella, including evidence for chromosomal beta-lactamase transfer by conjugation in B. catarrhalis, M. nonliquefaciens, and M. lacunata. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1845-1854.
56. Gür D, Ozalp M, Sümerkan B, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pyogenes: results of a multicentre study in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 207-211.
57. Küçükbasmacı Ö, Gönüllü N, Aktaş Z, Gürol D, Berkiten R: In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. Int J Antimicrob Agents 2003; 2: 497-501.
58. Fung CP, Yeo SF, Livermore DM. Susceptibility of Moraxella catarrhalis isolates to beta-lactam antibiotics in relation to beta-lactamase pattern. J Antimicrob Chemother 1994; 33: 215-222.

59. Richter SS, Winokur PL, Brueggemann AB. Molecular characterization of the beta-lactamases from clinical isolates of *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* obtained from 24 US medical centers during 1994-1995 and 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 444-446.
60. Yıldız F, Başyigit EB. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editors). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 776-780.
61. Murphy TF. Lung infections. 2. *Branhamella catarrhalis*: epidemiological and clinical aspects of a human respiratory tract pathogen. *Thorax* 1998; 53: 124-128.
62. Boyle FM, Georhiou PR, Tilse MH, McCormack JG. *Branhamella* (*Moraxella*) *catarrhalis* pathogenic significance in respiratory infections *Med Aust* 1991; 154: 592-596.
63. Clinical an Laboratory Standards Institute: Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Informational Supplement: M 100-516, Wayne, Pennsylvania: USA January 2006.
64. Johnson DM, Sader HS, Fritsche TR, Biedenbach DJ, Jones RN. Susceptibility trends of *haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* against orally administered antimicrobial agents: five-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47: 373-376.
65. Doern G V, Brueggemann AB, Pierce G, Hogan T, Holley H P, Rauch A. Prevalance of antimicrobial resistance among 723 outpatient clinical isolates of *M.catarrhalis* in the USA IN 1994 and 1995: results of a 30-center National surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2884-2886.
66. Doern G V, Siebers K G, Hallick L M, Morse S A: Antibiotic susceptibility of beta-lactamase producing strains of *Branhamella* (*Neisseria*) *catarrhalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1980; 17: 24-29.
67. Jorgensen J H, Doern G V, Maher L A, Howell A W, Redding J S: Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1990; 34: 2075-2080.
68. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339.

69. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Tanı. 4.baskı, İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2004; 526-532.
70. Bell JM, Turnidge JD, Jones RN. Development of a disk diffusion method for testing *Moraxella catarrhalis* susceptibility using clinical and laboratory standards institute methods: a SENTRY antimicrobial surveillance program report. *Journal of Clinical Microbiology* 2009; 2187-2193.
71. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-1320.
72. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factor for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 338-342.
73. Cabello H, Torres A, Celis R, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137-1144.
74. Baigelman W, Choodosh S, Pizzuto D, et al. Quantative sputum Gram stains in chronic bronchial disease. *Lung* 1979; 156: 265.
75. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 1004-1008.
76. Vergese A, Roberson D, Kalbfleisher JH, et al. Randomized comparative study of cefixime versus cephalexin acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents and Chemother* 1990; 34: 1041-1044.
77. Davies BI, Maesen FP. The epidemiology of respiratory tract pathogens in southern Netherlands. *Eur Respir J* 1988; 1: 415-420.
78. Ninane G, Joly J, Kraytman M. Bronchopulmonary infection due to *Branhamella catarrhalis*: 11 cases assessed by transtracheal puncture. *Br Med J* 1978; 1: 276.
79. Sarubbi FA, Myers JW, Williams JJ, Shell CC. Respiratory infections caused by *Branhamella catarrhalis*. Selected epidemiologic features. *Am J Med* 1990; 88: 9-14.
80. McLead DT, Ahmad F, Capewell S, et al. Increase in bronchopulmonary infection due to *Branhamella catarrhalis*. *Br Med J* 1986; 292: 1103-1105.

81. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 1004-1008.
82. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
83. Larsen MV, Janner JH, Nielsen SD, et al. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 26-32.
84. Koç AN, Sümerkan B, Fazlı ŞA, Aydın N. *M.catarrhalis*'in erişkinlerin alt solunum yolları enfeksiyonlarında izolasyon oranı ve beta laktamaz aktivitesi. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9: 37-40.
85. Özkan F, Saydam C, Büke Ç, Tokbaş A, Sayiner A. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmelerinde etken mikroorganizmalar ve in-vitro antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 1996; 10: 163.
86. Karadağ F. KOAH'lı ve akciğer kanserli hastaların balgamlarında *Branhamella* (*Moraxella*) *catarrhalis* prevalansı. Uzmanlık Tezi, İstanbul: SSK Okmeydanı Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı, 1996.
87. Mehr MA, Yüce A, Yuluğ N. The isolation of *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* from sputum of patients with lower respiratory tract infection and evaluation of respiratory carrier rates in adults and children. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; 13: 339-344.
88. Ünel N, Oltan N, Ak Ö, Saraç G, Özer S. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Akut Alevlenmelerinde *Moraxella catarrhalis* insidansı. *Klimik dergisi* 2000; 13: 52-53.
89. Güneş Ş, Eriş FN. Akciğer Enfeksiyonlarında *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* Suşlarının İzolasyon Oranları ve Antibiyotiklere Direnci. *Türk Toraks Dergisi* 2000; 1: 46-49.
90. Memikoğlu O. Kronik obstruktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinde *Moraxella catarrhalis*, *S.pneumoniae* ve *Haemophilus influenza* sıklığı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı. 2001.

91. Tuksavul F, Güçlü SZ, Uslu Ö, Biçmen C. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (koah) akut alevlenmelerinde etkili mikroorganizmaların steril fırça ile değerlendirilmesi. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 1-10.
92. Balder R, Krunkosky TM, Nguyen CQ, Feezel L, Lafontaine ER. Hag mediates adherence of *Moraxella catarrhalis* to ciliated human airway cells. Infect Immun 2009; 77: 4597-4608.
93. Lafontaine ER, Snipes LE, Bullard B et al. Identification of domains of the Hag/MID surface protein reconized by systemic and mucosal antibodies in adults with chronic obstructive pulmonary disease following clearance of *Moraxella catarrhalis*. Clin Vaccine Immunol 2009; 16: 653-659.
94. Ruckdeschel EA, Kirkham C, Lesse AJ, Hu Z, Murphy TF. Mining the *Moraxella catarrhalis* genome: identification of potential vaccine antigens expressed during human infection. Infect Immun 2008; 76: 1599-1607.
95. Nicotra B, Rivera M, Luman JI, Wallace RJ. Branhamella catarrhalis as a lower respiratory tract pathogen in patients with chronic lung disease. Arch Intern Med 1986; 146: 890-893.
96. Luman I, Wilson RW, Wallace RJ, Nash DR. Disk diffusion susceptibility of Branhamella catarrhalis and relationship of beta-laktam zone size to beta-lactamase production. Antimicrobial agents and chemotherapy 1986; 30: 774-776.
97. Ejlersen T, Schonheyder HC, Thisted E. Beta-lactamase production in Branhamella catarrhalis isolated from lower respiratory tract secretions in Danish children: an increasing problem. Infection 1991; 19: 328-330.
98. Barreiro B, Esteban L, Prats E, Verdager E. Branhamella catarrhalis respiratory infections. Eur Respir J 1992; 5: 675-679.
99. Fung CP, Jang TN, Liu CY, et al. Antimicrobial susceptibility and beta-lactamase production of *Moraxella catarrhalis* isolates in Taiwan. Formos Med Assoc 1995; 94: 548-554.
100. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 49-59.
101. Khemiri H, Smaoui H, Kechrid A. Antimicrobial susceptibility of 80 *Moraxella catarrhalis* strains isolated in the children's hospital of Tunis. Pathol Biol (Paris) 2008; 56: 158-161.

102. Khan MA, Northwood JB, Levy F, et al. Bro {beta}-lactamase and antibiotic resistances in a global cross-sectional study of *Moraxella catarrhalis* from children and adults. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 91-97.
103. Özerol Hİ, Aşgın N, Durmaz B, Kalcıoğlu MT. Sağlıklı kişilerde *Moraxella catarrhalis*in nazofaringial taşıyıcılığı ve antimikrobiyallere duyarlılığı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 8: 80-83.
104. Zarakolu P, Soyletir G, Gur D, Unal S. Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1257-1258.
105. Koseoglu O, Ergin A, Hascelik G. Evaluation of restriction endonuclease analysis of BRO beta-lactamases in clinical and carrier isolates of *Moraxella catarrhalis*. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 431-434.
106. Gazi H, Vural Ş, Sürücüoğlu S ve ark. Toplum kökenli alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'in in-vitro antibiyotik duyarlılıkları. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2006; 7: 57-61.
107. Esel D, Altıntop Y, Yagmur G, Gokahmetoglu S, Sumerkan B. Evaluation of susceptibility patterns and BRO beta-lactamase types among clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 1023-1025.
108. Özdemir S, Gönüllü N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Moraxella catarrhalis* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıklarının ve beta-laktamaz üretimlerinin izoelektrik odaklama yöntemi ile saptanması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37: 196-200.
109. Gonullu N, Catal F, Kucukbasmaci O, et al. Comparison of in vitro activities of tigecycline with other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in two university hospitals in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy* 2009; 55: 161-167.
110. Schmitz FJ, Beeck A, Perdikouli M, et al. Production of BRO beta-lactamases and resistance to complement in European *Moraxella catarrhalis* isolates. *J Clin Microbiol* 2002; 4: 1546-1548.
111. Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-584.

- 112.** Mc Gregor K, Chang B J, Mee B J, Riley T V: *Moraxella catarrhalis*: Clinical significance, antimicrobial susceptibility and BRO beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 7: 19-234.
- 113.** Robledano L, Rivera M J, Otal I, Gomez-lus R: Enzymatic modification of aminoglycoside antibiotics by *Branhamella catarrhalis* carrying an R factor. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 1987; 13: 37–143.
- 114.** Felmingham D, Robbins MJ, Dencer C, Nathwani A, Grunberg RN. Antimicrobial susceptibility of community-acquired bacterial lower respiratory tract pathogens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996; 28: 747–751.
- 115.** Cunliffe NA, Emmanuel FS, Thomson CJ. Lower respiratory tract infection due to ciprofloxacin resistant *Moraxella catarrhalis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1995; 36: 273–274.
- 116.** Altraja A, Naaber P, Tamm E, et al. Antimicrobial susceptibility of common pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections in Estonia. *J Chemother* 2006; 18: 603–609.
- 117.** DiGiovanni C, Riley TV, Hoyne GF, Yeo R, Cooksey P. Respiratory tract infections due to *Branhamella catarrhalis*: epidemiological data from Western Australia. *Epidemiology and Infection* 1987; 99: 445–453.
- 118.** Fung CP, Powell M, Semour A, Yuan M, Williams JD. The antimicrobial susceptibility of *Moraxella catarrhalis* isolated in England and Scotland in 1991. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1992; 30: 47–55.
- 119.** Güriz H, Bolatlı T. *Moraxella catarrhalis*'in alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki yeri. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1995; 29: 142–148.
- 120.** Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345–1352.